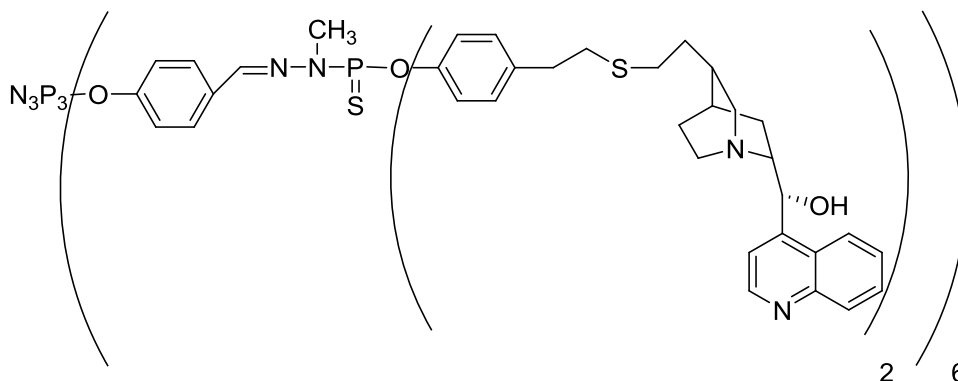




Universitat Autònoma  
de Barcelona

# PREPARACIÓ D'UN ORGANOCATALITZADOR DENDRIMÈRIC



**MARTÍ CASALS ROCA**

Màster en Experimentació Química

Dirigit per la Dra. Rosa M<sup>a</sup> Sebastián

Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Ciències, Departament de Química

Bellaterra, Desembre 2011

Memòria presentada per aspirar al títol de Màster  
en Experimentació en Química: Martí Casals Roca

Vist i plau: Dra. Rosa M<sup>a</sup> Sebastián

Bellaterra 1/12/2011

## AGRAÏMENTS

Primerament, vull agrair als companys del deapartament de Química amb els quals vaig començar la carrera per els bons moments que he passat amb ells. No oblidaré les mil batalles que explicàvem al bar mentres dinàvem. Les mil rialles que he tingut amb la Berta, la Belén, en Julen i el Juan Antonio (company de cafès també). A part d'ells, també vull fer menció especial als amics *machetes* de la universitat, a ells els hi dec mals de panxa de tant de riure i moltes hores d'estudi de nit a les biblioteques.

Seguidament, als companys de laboratori, a tots els que han passat i els que encara hi són ; sense ells, la química seria una ciència un pèl monòtona. Sobretot al laboratori 419: al Marc Soto per a fer-me company de fatigues, al Dr. César Hincapié a qui a més d'ajudar-me als meus inicis, em va demostrar que a part de dominar la química té grans gustos musicals; al Dr. Lewis Broomfield, que sempre ha fet un gran paper de *company*, i finalment a la Dra. Amàlia Monge, una persona a qui ha valgut molt la pena conèixer.

També vull fer especial menció al futur doctor Jordi Salabert, per recordar-me que a la vida no tot és només química, i al Dr. Jordi Rull (tiet rull) que ha estat un molt bon tutor experimental per a mí i a qui estic molt agraït.

A la Dra. Rosa Maria Sebastián li hauria hauria de dedicar un capítol sencer de la memòria per explicar tot el que ha fet per a mí. Sempre ha sabut treure temps d'allà on no n'hi ha per a dedicar-me unes paraules d'ajuda. A més, no només ha fet el paper de tutora, sinó que també en alguns moments semblava algú de la família. "Rosi" moltes gràcies per a tot!!! t'estic molt agraït.

Finalment, i no menys important, a la meva família i en especial als meus pares. No us podeu imaginar la gran ajuda que heu estat per a mí. Potser no sabeu tant de química com les persones a qui he citat, però heu estat tant o més importants. Aquesta memòria va dedicada especialment per a vosaltres

## ABREVIATURES

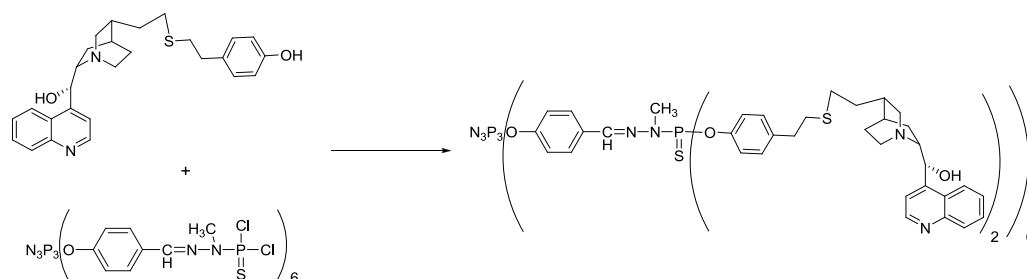
<b>anh</b>	Anhídre
<b>Bn</b>	Benzil
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfòxid
<b>e.e</b>	Excés enantiomèric
<b>eq</b>	Equivalents
<b>HR-MALDI-TOF MS</b>	<i>High resolution Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization time of flight mass spectroscopy</i>
<b>IR</b>	Infrarroig
<b>P.f</b>	Punt de fusió
<b>PM</b>	Pes molecular
<b>ppm</b>	Parts per milió
<b>RMN</b>	Ressonància magnètica nuclear
<b>t.a</b>	Temperatura ambient
<b>THF</b>	Tetrahidrofurà
<b>TEA</b>	Trietilamina

## RESUM

Els organocatalitzadors, en quantitats subestequiomètriques, són espècies orgàniques que permeten accelerar reaccions químiques. Per tal d'aconseguir una química més sostenible, un dels reptes dels científics del nostre temps, és poder recuperar aquests catalitzadors de forma fàcil, tant per poder-los reutilitzar (sobre tot si són cars) com per simplificar els processos de purificació dels productes desitjats.

En el treball que es presenta ens hem centrat en la preparació d'un organocatalitzador dendrimeric amb grups cinchonina a la seva superfície. Els derivats de cinchona són barats i comercialment assequibles i a més s'han emprat en moltes reaccions com organocatalitzadors. Els dendrímers, son unes molècules arborescents que poden ser emprades com a suports de catalitzadors. Concretament els dendrímers fosforats són solubles en solvents orgànics convencionals, però es poden precipitar i recuperar fàcilment, afegint grans quantitats de pentà a la mostra. Aquesta propietat els fa uns bons suports fàcilment recuperables per a catalitzadors, que poden actuar en condicions homogènies.

Per portar a terme el nostre objectiu, hem hagut de modificar l'estructura de la cinchonina a través del seu grup vinil, utilitzant una reacció radicalària amb un tiol alifàtic. Aquest tiol a més aportava a la seva estructura un grup fenol que ens ha servit per ancorar aquesta molècula a un dendrímer fosforat de primera generació, com es pot veure a la figura. Per optimitzar les condicions de reacció, s'ha utilitzat inicialment una molècula model amb grups funcionals similars als de la superfície del dendrímer que



Tots els compostos nous preparats en aquest treball que contenen l'estructura de cinchonina han estat assajats com a catalitzadors en una reacció de Michael. S'ha pogut veure que quan actuen en heterofase els temps de reacció són molt llargs comparats amb la cinchonina model, però quan ho fan en fase homogènia, són molt actius i es poden recuperar de forma pràcticament quantitativa.

## ÍNDEX

<b>1. Introducció</b> .....	1
<b>1.2 Paper dels organocatalitzadors en els mecanismes de reacció</b> .....	2
<b>1.3 Organocatàlisi suportada</b> .....	5
<b>1.4 Comparació entre catàlisi homogènia i heterogènia</b> .....	8
<b>1.5 Dendrímers</b> .....	9
<b>2. Objectius</b> .....	18
<b>3. Resultats i discussió</b> .....	19
<b>3.1 Síntesi del dendrímer fosforat</b> .....	19
<b>3.2. Síntesi del derivat de cinchonina modificat</b> .....	22
<b>3.3. Ancoratge de l'organocatalitzador modificat, 14 , al dendrímer</b> .....	27
<b>3.4. Proves de catàlisi en una reacció de Michael</b> .....	30
<b>4. Descripció experimental</b> .....	36
<b>5: Conclusions</b> .....	53

## INTRODUCCIÓ

### 1.1. L' organocatàlisi enantioselectiva

L' organocatàlisi es defineix com l'acceleració de reaccions químiques a través de quantitats subestequiomètriques d'un compost orgànic (lliure d'àtoms metàl·lics).

Si comparem l'organocatàlisi amb la catàlisi organometàl·lica, és ben conegut que aquesta última té un avantatge important envers l'organocatàlisi; la gran varietat de lligands que es poden combinar a diferents centres metàl·lics la fa molt més versàtil. Tot i això, l'ús de catalitzadors organometàl·lics comporta uns problemes molt importants: són molt costosos, els seus residus necessiten uns tractaments molt laboriosos, són a vegades incompatibles amb les aplicacions dels productes que es preparen (aplicacions farmacèutiques), són molt tòxics i ambientalment són productes molt contaminants.<sup>1</sup>

En els últims anys, hi ha hagut un augment més que notable de reaccions catalitzades a través de molècules orgàniques. Això és degut a que s'han desenvolupat noves condicions per a les reaccions, com per exemple treballar en condicions aeròbiques i en dissolvents que no han d'estar anhidritzats prèviament. Aquestes millores faciliten el seu ús tant en un laboratori com en les grans empreses, disminuint costos i temps en la preparació de les reaccions. Per aquest motiu en algunes reaccions que clàssicament han estat catalitzades per molècules organometàl·liques, ara es comencen a utilitzar alguns catalitzadors orgànics; alguns exemples serien les reaccions d'acoblament de Suzuki, Sonogashira i Heck.

És ben conegut que alguns enzims són un bon exemple d'organocatalitzadors, però aquests es poden utilitzar en unes condicions molt controlades, no sempre són aplicables en un laboratori químic. De fet, les primeres evidències de catalitzadors quírics es van veure en els organismes vius responsables de sintetitzar sucres, ja que

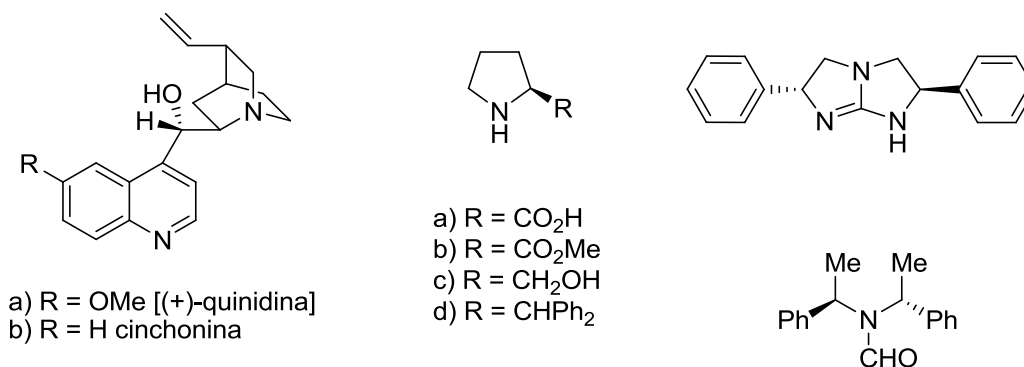
---

<sup>1</sup> P. Dalko, L. Moisan; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138.

## Introducció

aquests presenten homoquiralitat.<sup>2</sup> Les molècules orgàniques que s'utilitzen habitualment com a catalitzadors, generalment són molt més estables i barates que els enzims, el que fa que puguin tenir un rang d'aplicacions molt més gran.

Fa molts anys que s'utilitzen els organocatalitzadors orgànics per a promoure reaccions, però no ha estat fins fa molt poc que s'ha vist la seva importància en catàlisi enantioselectiva.<sup>3</sup> Per tal d'induir enantioselectivitat als productes d'una reacció, una estratègia és utilitzar un catalitzador quiral. A la natura hi ha una gran varietat de molècules quirals, fàcilment accessibles i relativament barates, que es poden utilitzar com a organocatalitzadors (per exemple derivats d'alcaloides de tipus cinchona) i d'altres molècules més elaborades que s'han anat preparant. Alguns exemples d'organocatalitzadors queden recollits a la **figura 1**<sup>4</sup> i d'altres aniran apareixent al llarg d'aquesta introducció.



**Figura 1:** Exemples d'organocatalitzadors d'origen natural o sintètic

### 1.2. Paper dels organocatalitzadors en els mecanismes de reacció

Les molècules orgàniques que actuen com a catalitzadors en les reaccions químiques, poden fer-ho a través de quatre mecanismes diferents, depenent del paper que desenvolupen i independentment de si es tracta de catàlisi homogènia o heterogènia:

<sup>2</sup> S. Pizzarello, A. L. Weber; *Science* **2004**, 303, 1151.

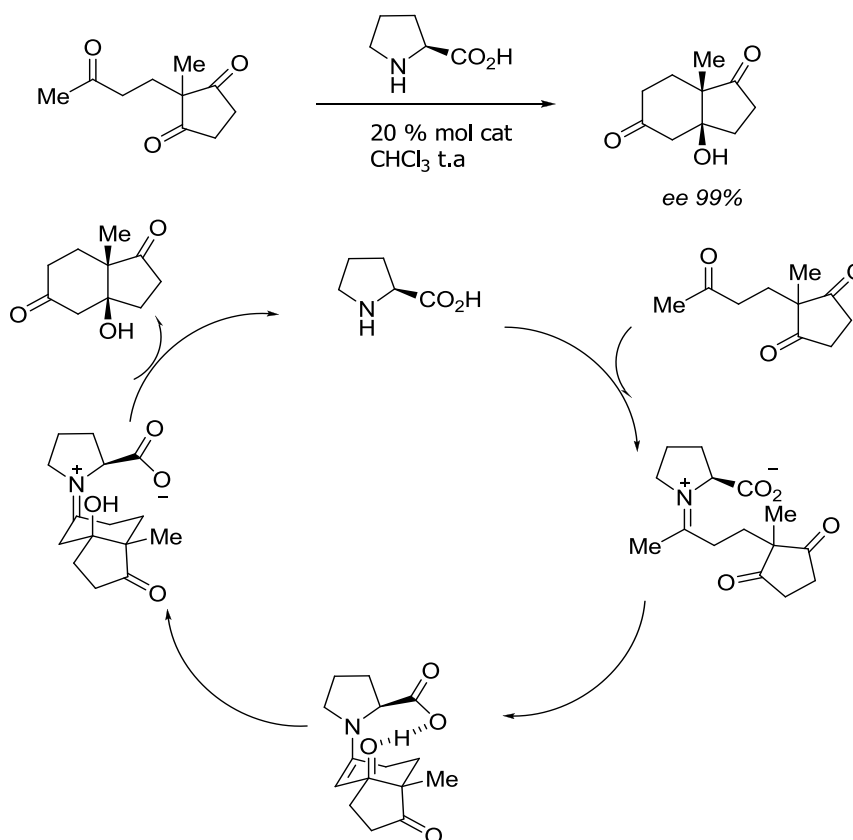
<sup>3</sup> P. Dalko, L. Moisan; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3726.

<sup>4</sup> G. Buono, O. Chiodi, M. Willis; *Synlett* **1999**, 377-388.



1.2.1. Caràcter nucleofílic/electrofílic del catalitzador

L'activació de la reacció es basa en la propietat nucleofílica/electrofílica del catalitzador emprat. Aquest no es consumeix durant la reacció i tampoc es requereix d'una reacció paral·lela per a regenerar-lo. Algunes de les reaccions en les que el catalitzador fa aquest paper són: alilacions, condensacions inter i intramoleculars, cicloadicions, halogenacions i acilacions enantioselectives.<sup>5</sup> La L-Prolina és un exemple d'aquest tipus de catalitzador. Concretament a l'**esquema 1** es pot veure el mecanisme de la seva actuació en una reacció aldòlica.<sup>6</sup>



**Esquema 1.** Reacció aldòlica intramolecular usant L-Prolina com a catalitzador.

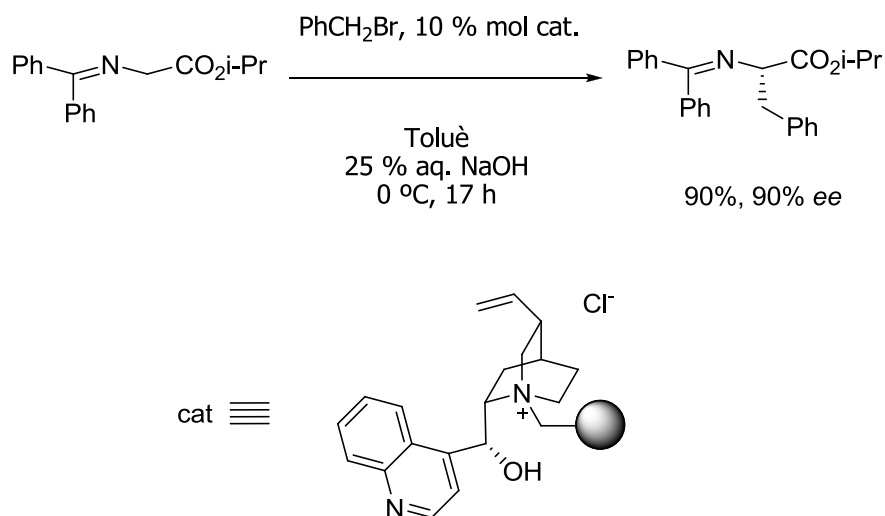
<sup>5</sup> M. Gaunt, C. Johansson, A McNally; *Drug Discovery Today*, **2007**, 12, 20.

<sup>6</sup> U. Eder; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1971**, 10, 496-497.



## Introducció

enantioselectives, addicions de Michael, condensacions aldòliques, epoxidacions, reaccions de Darzen i reaccions d'aminació (**esquema 3**).<sup>8</sup>



**Esquema 3.** Reacció d'alquilació catalitzada per una sal de cinchona (sal d'amoni quaternària) suportada en poliestirè.

### 1.2.4. Transformacions asimètriques via cavitats

Aquest tipus de mecanisme és el més semblant a l'activitat catalítica que fan els enzims en el nostre organisme.

Es tracta d'un procés que comença pel reconeixement selectiu del substrat, seguit de la transformació química; aquesta es dona en una de les cavitats del catalitzador, a on també s'indueix la quiralitat. Com a catalitzadors es fan servir ciclodextrines. Les reaccions més típiques són les hidròlisis enantioselectives dels èsters.<sup>9</sup>

## 1.3. Organocatàlisi suportada

Sempre al final d'una reacció ens interessa recuperar el catalitzador emprat per a reutilitzar-lo, ja que aquest pot provocar problemes de contaminació, ser molt costós o fins i tot portar problemes de purificació. Aquests procediments poden ser complexos i poden no assegurar la total recuperació; per a evitar aquest problema es recorre a la

<sup>8</sup> R. Chinchilla, P. Mazón, C. Nájera; *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1186.

<sup>9</sup> H. Tsutsumi, H. Ikeda, H. Mihara, A. Ueno; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 723.

## Introducció

tècnica de l'organocatàlisi suportada. Aquest mètode consisteix en ancorar els catalitzadors a una superfície o a molècules més grans, que permeten una posterior recuperació fàcil i ràpida.<sup>10</sup>

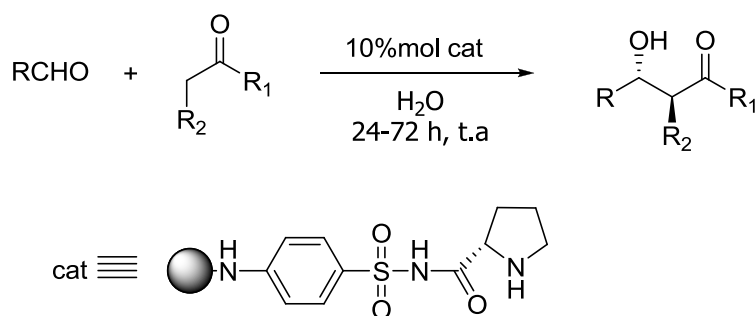
Existeixen molts tipus de suports: orgànics, com els polímers o dendrímers i inorgànics com la sílica gel o els aerogels. Tenint en compte com s'enllaça el catalitzador al suport, podem fer una primera classificació. Si l'enllaç és:

### A - Covalent

Aquests els podem també dividir en dos grups segons la seva solubilitat:

A.1 - Solubles en el medi de reacció. Són suports que es dissolen en el medi de la reacció, i que la seva recuperació es fa a través d'una precipitació (normalment es fa afegint a la dissolució èter dietílic o pentà) i una posterior filtració. Aquests tipus de suports tenen un gran avantatge: com que el suport i el catalitzador estan dissolts, considerem que la catàlisi és homogènia (amb tots els avantatges que pot donar i que es veuran més endavant). No obstant, com que podem recuperar el suport i el catalitzador fàcilment, podem dir que ens garanteix el gran avantatge que té la catàlisi heterogènia.

En aquest grup hi podem trovar com a exemples de suports: Dendrímers<sup>11</sup> (**esquema 4**) i PEG (polietilenglicol).<sup>12</sup>



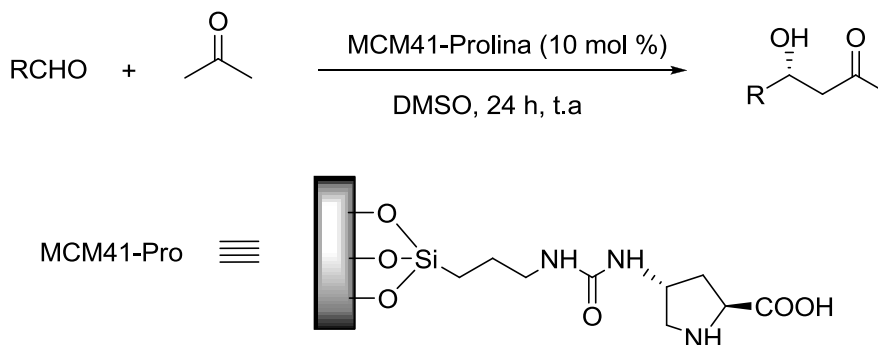
**Esquema 4.** Condensació aldòlica catalitzada per Prolina-*N*-sulfonamida ancorada en un dendrímer G<sub>1</sub> del tipus PAMAM.

<sup>10</sup> M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto. *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 1666.

<sup>11</sup> T. Kehat, M. Portnoy; *Chem. Commun.*, **2007**, 2823.

<sup>12</sup> (a) M. Benaglia, G. Celentano, F. Cozzi; *Adv. Synth. Catal.*, **2001**, 343, 171; (b) M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, A. Puglisi, G. Celentano; *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, 344, 533.

A.2 - Insolubles en el medi de reacció. Aquest tipus de suport és el que es fa servir a la catàlisi heterogènia; això ens facilita la seva recuperació total. D'aquest grup es destaquen les síliques, els poliestirens i les magnetites entre altres (**esquema 5**).<sup>13</sup>



**Esquema 5.** Condensació aldòlica creuada catalitzada per L-Pro ancorada en sílica

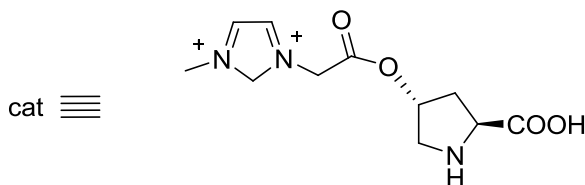
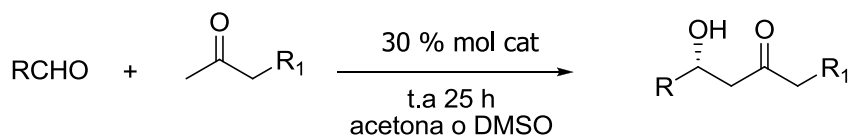
## B - No covalent

En aquest grup hi trobem suports que s'uneixen de diverses formes als catalitzadors: el catalitzador es pot trobar adsorbit (líquids iònics) (**esquema 6**),<sup>14</sup> dissolt (polieletròlits) o enllaçat a través d'interaccions electrostàtiques (per exemple entre capes d'hidròxids de magnesi i alumini).

<sup>13</sup> E. G. Doyagüez, F. Calderón, R. Fernández, F. Sánchez, A. Fernández-Mayoralas; *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 9353.

<sup>14</sup> L. Zhou, L. Wang; *Chem. Lett.*, **2007**, 36, 628.

## Introducció



**Esquema 6.** Exemple de reacció catalitzada per L-Pro adsorbida en un suport líquid-iònic.

### 1.4. Comparació entre catàlisi heterogènia i homogènia

Com acabem de veure a l'apartat anterior, quan ens plantegem preparar un catalitzador suportat, ens trobem amb el dilema d'escollir el tipus de suport més adequat. Segons el que escollim, el tipus de catàlisi que tindrem pot ser homogènia o heterogènia. Hem considerat interessant en aquest punt, fer una comparació entre aquests dos tipus de catàlisi:<sup>15</sup>

**Taula 1:** Comparació entre catàlisi homogènia i catàlisi heterogènia.

	<b>CATÀLISI HOMOGÈNIA</b>	<b>CATÀLISI HETEROGÈNIA</b>
Activitat si conté algun metall	Alta	Variable
Selectivitat	Alta	Variable
Condicions de reacció	Suaus	Poden ser dures
Vida del catalitzador	Variable	Llarga
Sensibilitat als verins	Baixa	Alta
Problemes de difusió	No	Pot ser important
Reciclatge	Difícil	Fàcil
Modificació d'ef. estèrics/electrònics	Possible	Difícil
Coneixement dels mecanismes	Bo	Difícil

Si observem la **taula 1**, podem concloure que la catàlisi heterogènia ens permet obtenir sistemes catalítics generalment més robustos i de fàcil recuperació, tot i que la

<sup>15</sup> J. Meurig Thomas; *ChemCatChem*, **2010**, 2, 127-132.

seva reactivitat i selectivitat no sempre són tant bones i a més, és molt difícil saber el tipus de mecanisme de reacció que s'està donant. La catàlisi homogènia té com a principal inconvenient la recuperació del catalitzador. Aconseguir sistemes catalítics que siguin solubles en els medis de reacció (catàlisi homogènia), però que es puguin recuperar fàcilment com si fossin catalitzadors heterogenis, és un bon repte ja que aquests englobarien les millors característiques de cada tipus. Com s'ha vist a l'apartat anterior, hi ha suports, com els dendrímers que permeten aquest tipus de comportament.

### 1.5. Dendrímers

Els dendrímers són macromolècules tridimensionals monodisperses d'aspecte arborescent; també se'ls coneix com a arbres moleculars o polímers en cascada.

L'aspecte més important que diferencia els dendrímers dels polímers convencionals és el mètode de síntesi. Els dendrímers es construeixen en un procés iteratiu al voltant d'un cor central polifuncionalitzat. Per això, al fer la síntesi de forma seqüencial i controlada, en tot moment es coneix l'estructura i composició.

El primer compost amb estructura dendrítica va ser sintetitzat per a Vögtle i col·laboradors al 1978.<sup>16</sup> Les primeres síntesis tractaven de la formació de dendrímers de baixa generació, ja que es van trobar moltes dificultats en el mètode de síntesi. No va ser fins a mitjans dels anys 80 que Newkome<sup>17</sup> i Tomalia<sup>18</sup> van preparar dendrímers d'altres generacions amb estructures ben definides. Des de llavors, s'han publicat més de 100 estructures dendrítiques bàsiques diferents.<sup>19</sup> Avui en dia molts dendrímers són comercialment assequibles (**figura 2**).

---

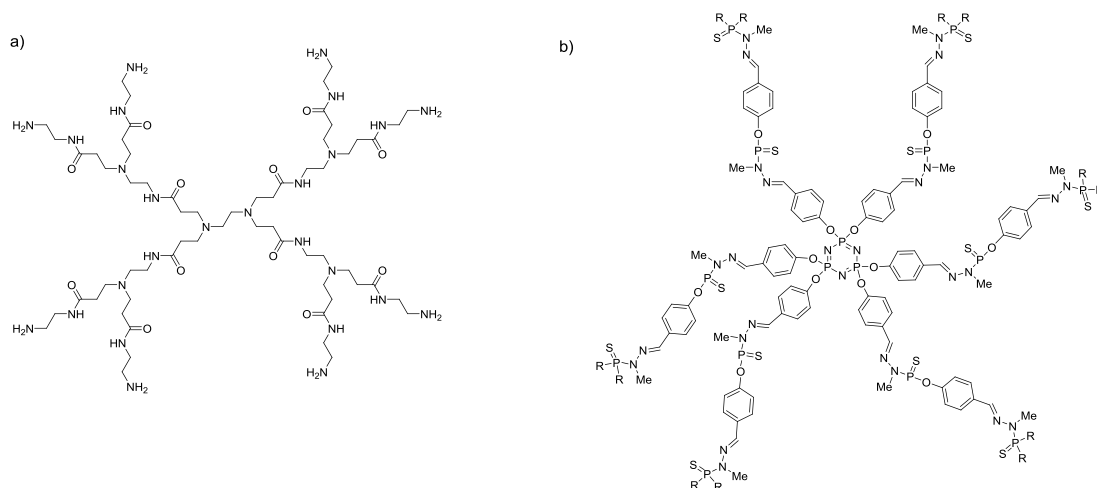
<sup>16</sup> E. Buhleier, W. Wehner, F. Vögtle; *Synthesis*. **1978**, 155-158.

<sup>17</sup> G. R. Newkome, Z. Yao, G. R. Baker, V. Gupta; *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2003-2004.

<sup>18</sup> D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Ryder; *Polym*, **1985**, 17, 117-132.

<sup>19</sup> D. A. Tomalia, *Prog. Polym. Sci*, **2005**, 30, 294-324.

## Introducció



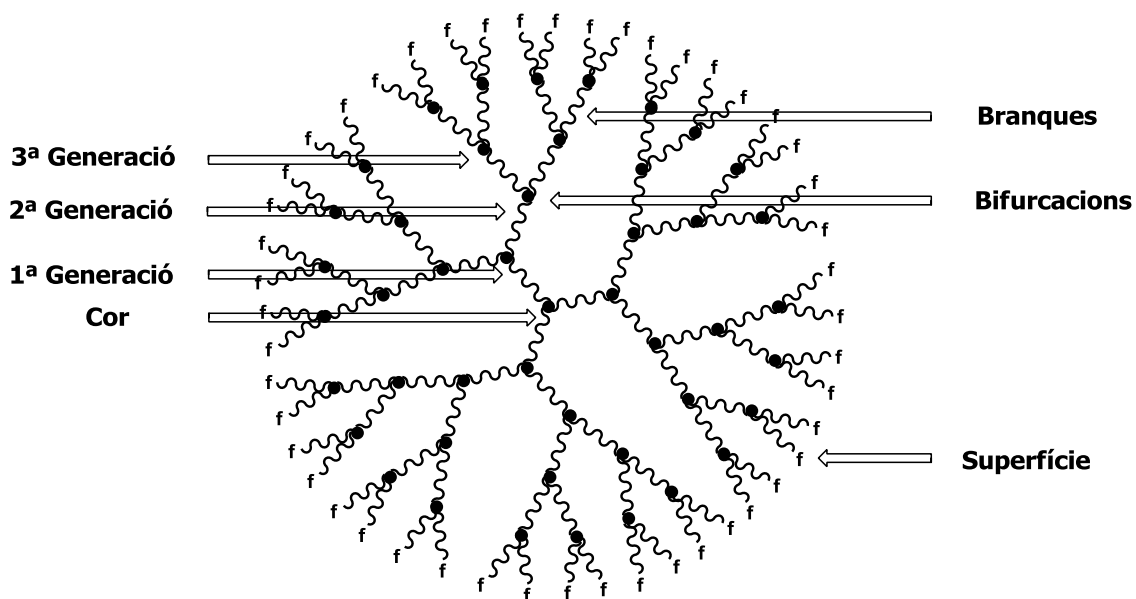
**Figura 2:** Estructura química de dendrímers de tipus a) poli(amidoamina) (PAMAM) i b) fosforats.

L'estructura d'un dendrímer es pot dividir en tres parts principals (**esquema 7**):

- **Nucli o *core*:** És la zona d'on comencen les ramificacions, donant la forma en tres dimensions (esfèrica, elipsoidal o cilíndrica). L'estructura pot ser senzilla i anàloga al reste de la molècula, o pot ser complexa i molt diferent.
- **Capes ramificades i repetitives:** Formen l'esquelet del dendrímer. Cadascuna de les capes constitueix una generació (G) del dendrímer. Aquestes ramificacions generen espais buits a la molècula, cosa que origina una zona potencialment important per a encapsular molècules hoste.<sup>20</sup>
- **Superfície:** Està constituïda per grups funcionals que es distribueixen homogèniament i que generalment es poden modificar fàcilment.

<sup>20</sup> F. Zeng, S. Zimmerman; *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1681-1712.



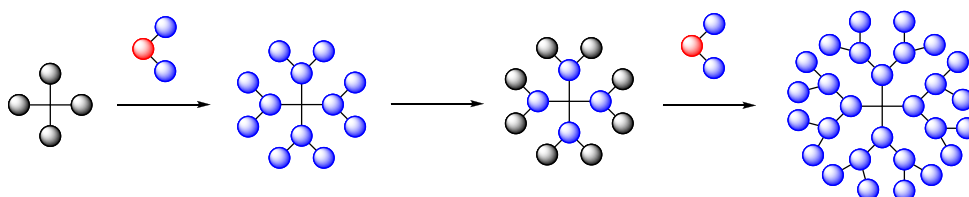


**Esquema 7.** Parts d'un dendrímer de 4<sup>a</sup> generació.

### 1.5.1. Tipus de síntesis dels dendrímers

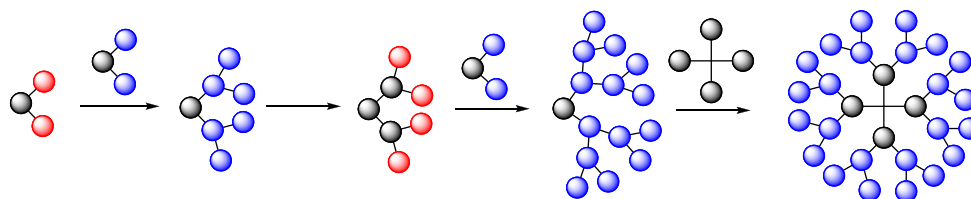
Per a portar a terme una bona síntesi d'estructures dendrítiques monodisperses i ben definides, s'ha de tenir un control exacte sobre els grups funcionals de la superfície. Històricament, els dendrímers s'han sintetitzat utilitzant dues aproximacions: divergent i convergent. Cada una d'elles té els seus propis avantatges i inconvenients (**esquema 8**). Totes dues es basen en una repetició d'una seqüència de reaccions que estableixen les diferents generacions de la molècula.

Divergent:



## Introducció

Convergent:



**Esquema 8:** Representació il·lustrativa de la síntesi de dendrímers segons els tipus d'estrategia.

### Síntesi divergent

És la primera aproximació sintètica utilitzada en la construcció de dendrímers, i està basada en els treballs de Newkome<sup>17</sup> i Tomalia.<sup>18</sup> Actualment és la més utilitzada, ja que la síntesi és senzilla i permet obtenir dendrímers de generacions més elevades. Tot i això, a mida que augmenta la generació, és difícil tenir un control absolut de la puresa del producte degut a reaccions incompletes, i per tant, no sempre és fàcil saber el nombre exacte de grups terminals.

En aquesta aproximació, el nucli reacciona amb unitats de monòmers que tenen una zona activa i múltiples grups protegits o inactius. Després de la reacció, els grups no reactius són activats per a posteriors reaccions amb unitats de monòmers addicionals (**esquema 8**).

Els estudis més destacats en síntesi divergent són els de Tomalia sobre dendrímers PAMAM,<sup>21</sup> els de Meijer sobre els PPI,<sup>22</sup> o els dendrímers basats en fòsfor de Majoral i Caminade.<sup>23</sup> En aquest treball utilitzarem dendrímers fosforats tal com es veurà més endavant.

### Síntesi convergent

Aquesta aproximació va ser introduïda per Hawker i Fréchet, i és sintèticament més complexa.<sup>24</sup> Tot i això, aquesta estratègia dóna com a resultat dendrímers amb alta puresa i permet l'obtenció de dendrons (terme usat per a descriure una part de

<sup>21</sup> D.A Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin; *Macromolecules*, **1986**, 19, 2466-2468.

<sup>22</sup> A. Bosman, R. A. Janssen, E. W. Meijer; *Polym.Prep.* **1997**, 77, 80-81.

<sup>23</sup> A. M. Caminade, J. P. Majoral; *Top. Curr. Chem.* **1998**, 197, 79-124.

<sup>24</sup> C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7638-7647.

## Introducció

dendrímers sense nucli), els quals són molt útils per a la síntesi de dendrímers asimètrics polifuncionalitzats a la superfície i en posicions concretes.<sup>25</sup>

Aquest mètode consisteix en fer la síntesi des de la superfície del dendrímer cap a l'interior per a formar uns dendrons que finalment reaccionen amb el núcli per a completar l'estructura dendrítica. Té l'avantatge que només un nombre limitat de centres actius són presents per a cada reacció, reduint els defectes estructurals en els productes. Com a resultat de tot això, s'obtenen productes d'alta puresa en cada pas d'augment de generació, també es poden aïllar els dendrons dels productes secundaris, augmentant el rendiment de la reacció. No obstant, aquest mètode s'utilitza per a formar estructures de baixa generació degut als impediments estèrics trobats en el moment de fer reaccionar els dendrons amb el nucli (**esquema 8**).

Inicialment, la síntesi de dendrímers del tipus PAMAM es realitzava a través de l'aproximació divergent, però degut als avantatges que aporta la síntesi convergent es va investigar la síntesi d'aquest mateix tipus de dendrímers però canviant el mètode. Destaca el treball publicat en 2005 per Christensen i col·laboradors,<sup>26</sup> on es detalla la preparació de dendrímers amb esquelet del tipus PAMAM utilitzant la síntesi convergent regioselectiva fent servir grups protectors altament efectius en combinació amb un reactiu d'acoblament peptídic.

Hi ha molts dendrímers que es construeixen contenint heteroàtoms a les seves bifurcacions, com poden ser fòsfor o silici entre els més emprats. La presència d'aquests heteroàtoms facilita generalment el seguiment dels seus processos de síntesi. Donat que els dendrímers que s'han emprat en aquest treball són dendrímers fosforats, dedicarem una part d'aquesta introducció a comentar el mètode de síntesi més comú i la seva caracterització utilitzant la ressonància magnètica nuclear de <sup>31</sup>P.

El grup d' A.M. Caminade i J. P. Majoral va descriure una família de dendrímers fosforats que parteix de diferents cors polifuncionalitzats (com per exemple: P(S)Cl<sub>3</sub> o N<sub>3</sub>P<sub>3</sub>Cl<sub>6</sub>) i, per repetició de dos reaccions de forma iterativa, ha aconseguit la síntesi divergent de dendrímers fins a la generació dotze.

---

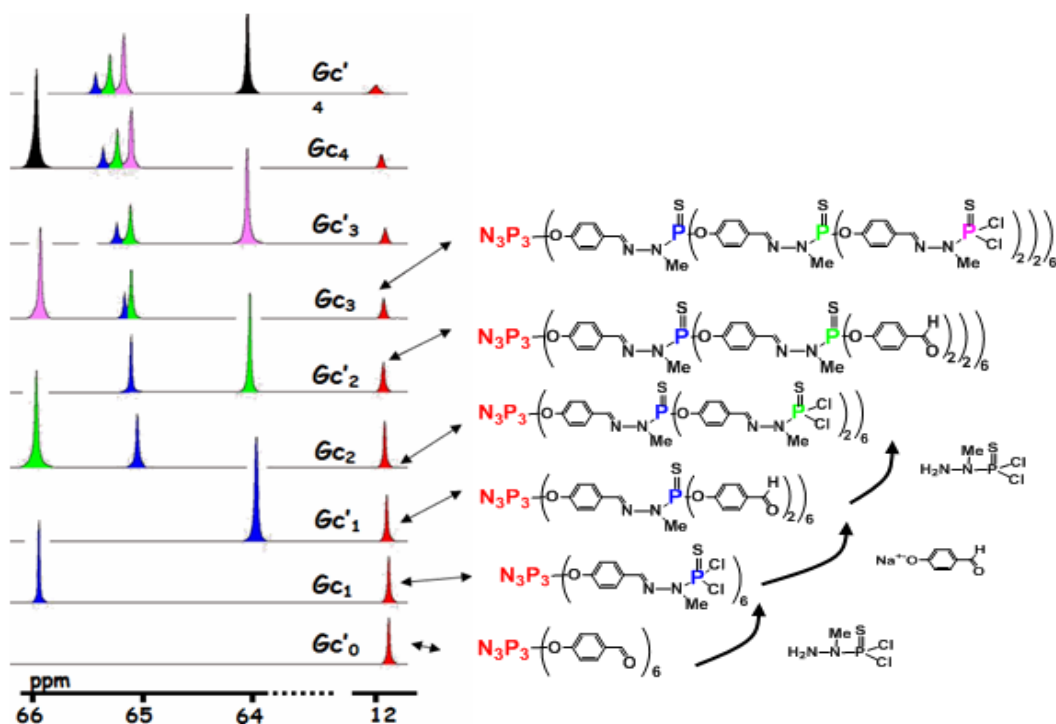
<sup>25</sup> J. A. Kremers, E. W. Meijer; *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4262-4266.

<sup>26</sup> M. Pittelkow, J. B. Christensen; *Org. Lett.* **2005**, 7, 1295-1298.

## Introducció

La síntesi consisteix inicialment en una substitució nucleòfila dels àtoms de clor del cor, per la sal sòdica del *p*-hidroxibenzaldehyd, i posteriorment, la formació d'una fosfohidrazona amb  $\text{H}_2\text{N}-\text{N}(\text{CH}_3)\text{P}(\text{S})\text{Cl}_2$  (producte també preparat al grup). Una vegada acabada aquesta segona reacció, s'ha augmentat la generació del dendrímer, ha aparegut una ramificació i s'han tornat a introduir funcions  $-\text{P}(\text{S})\text{Cl}_2$  en superfície, per continuar de igual forma la síntesi.

El fet que a l'estructura d'aquests dendrímers es vagin introduint àtoms de fòsfor, permet fer un fàcil seguiment d'aquesta síntesi per  $^{31}\text{P}$ -RMN. L'àtom de  $^{31}\text{P}$  és molt abundant en la natura, i a més, és molt sensible al seu entorn químic. Com queda recollit a l'**esquema 9**, es pot veure clarament com les seves variacions en desplaçament químic durant la síntesi permeten identificar fàcilment quan han acabat les reaccions, així com la puresa dels productes purificats. A l'apartat dels resultats es comentarà una mica més a fons algun pas d'aquesta síntesi, al haver estat emprat en aquest treball.



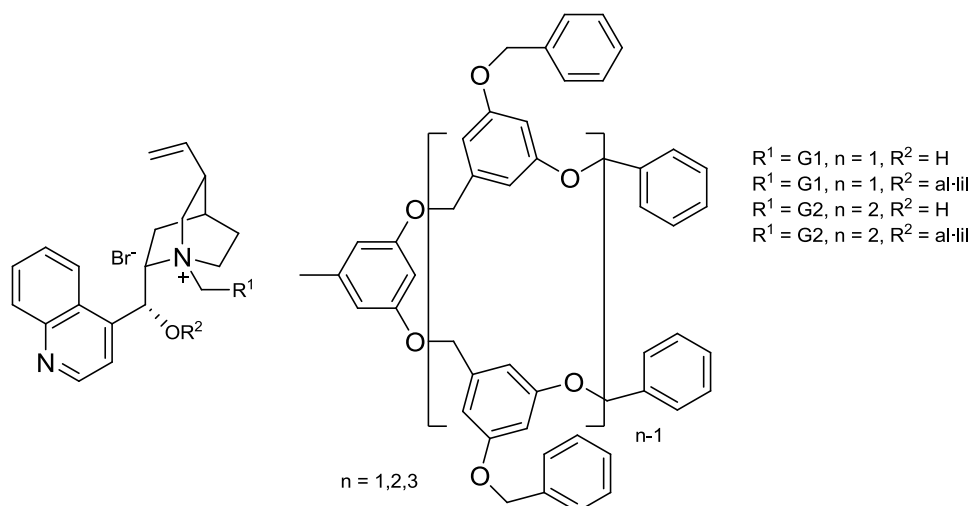
**Esquema 9.**  $^{31}\text{P}$  RMN de diferents dendrímers fosforats de generació creixent.

### 1.5.2. Ancoratge d'organocatalitzadors en dendrímers

## Introducció

Com s'ha vist, els dendrímers són un bon suport per ancorar catalitzadors. En aquest apartat ens centrarem en veure algun exemple d'aquest tipus de molècula, ja que és un dels objectius d'aquest treball.

Tenint en compte els dos tipus de síntesi de dendrímers, els organocatalitzadors es poden introduir al cor i/o a la superfície d'aquesta estructura. Els primers estudis sobre ancoratge d'organocatalitzadors a l'interior de dendrímers (concretament al nucli) els va realitzar Brunner i col·laboradors.<sup>27</sup> Més tard, van aparèixer altres publicacions molt interessants, en les que es sintetitza una estructura dendrítica utilitzant el mètode convergent, on el seu nucli consisteix en una sal d'amoni quaternària de cinchonina (**figura 3**)<sup>28</sup> i que s'utilitza per les alquilacions bifàsiques amb una total recuperació i reutilització del dendrímer.<sup>29</sup>



**Figura 3:** Dendron amb nucli de sal d'amoni quaternària de cinchonina

Tot i que s'ha vist que alguns dendrímers poden contenir el catalitzador al seu interior, normalment es col·loquen a la seva superfície.

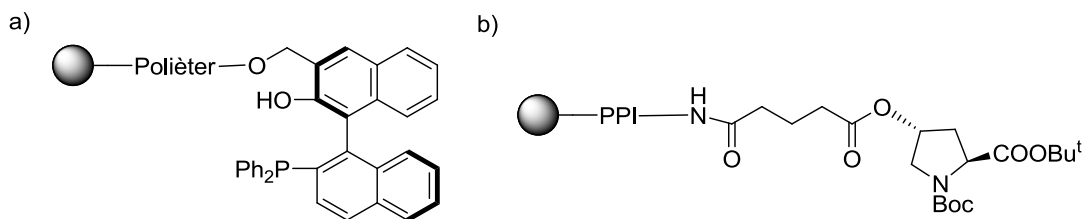
Com que un dels avantatges d'utilitzar dendrímers com a suport és la seva fàcil recuperació, s'han provat diversos catalitzadors:

<sup>27</sup> (a) H. Brunner, S. Altmann; *Chem. Ber.* **1994**, 127, 2285; (b) H. Brunner, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 500, 39.

<sup>28</sup> G. Guillena, R. Kreiter, R. V. Coevering, R. J. M. Klein, G. V. Koten, P. Mazón, R. Chinchilla, C. Nájera; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, 14, 3705-3712.

<sup>29</sup> W. Oppolzer, R. Moretti, C. Zhou; *Helv. Chim. Acta*, **1994**, 77, 2363-2380.

## Introducció



**Figura 4:** Dendrímers que contenen ancorats en superfície organocatalitzadors: a) (*R*)-DPLB, b) Derivat de L-Prolina.

En el primer exemple de la **figura 4**, es fa servir un dendrímer del tipus polièter i com a catalitzador quiral ancorat s'utilitza una base de Lewis ((*R*)-2'-difenilfosfanil-[1,1'] binaftalen-2-ol). Aquest sistema es fa servir per a catalitzar les reaccions de Morita-Baylis-Hillman (MBH) i d'aza-Morita-Baylis-Hillman (aza-MBH). La recuperació del dendrímer amb el catalitzador es fa amb una mescla d'hexà/èter. La seva reutilització en la mateixa reacció és satisfactòria (91% envers 99% de rendiment i 90% envers 97% d'*e.e*), però el temps de reacció augmenta de 12 a 24h.<sup>30</sup>

Per últim, el segon exemple és un sistema format per un dendrímer del tipus poli(propilenimina) (PPI) que ancora un derivat de L-Prolina. S'utilitza en les reaccions aldòliques intermolecular i es recupera també afegint pentà.<sup>31</sup>

<sup>30</sup> Y. Liu, M. Shi; *Adv. Synth. Catal.* 350, **2008**, 122-128.

<sup>31</sup> E. Bellis, G. Kokotos ; *Journal of Molecular Catalysis* **2005**, 241, 166-174.

Objectius

## **2. OBJECTIUS**

L'objectiu general que ens vam plantejar per aquest treball va ser la preparació d'un dendrímer fosforat contenint ancorat a la seva superfície un derivat de cinchonina, per tal de poder utilitzar la molècula resultat com a organocatalitzador fàcilment recuperable en alguna reacció química. Per tal de portar a terme aquest projecte, havíem de:

- 1- Preparar als nostres laboratoris un dendrímer fosforat de primera generació adequadament funcionalitzat.
- 2- Escollir un derivat de cinchonina i funcionalitzar-lo adequadament per poder-lo ancorar al dendrímer prèviament preparat.
- 3- Sintetitzar el dendrímer amb l'organocatalitzador en superfície.
- 4- Finalment fer alguns assajos de catàlisi per a veure la seva activitat i estudiar la seva reutilització.

### 3. RESULTATS I DISCUSIÓ

Com s'ha indicat als objectius, el que ens proposem en aquest treball és la preparació d'un nou dendrímer que contingui en superfície grups cinchonina ancorats, per poder utilitzar-lo com a organocatalitzador homogeni fàcilment recuperable en alguna reacció orgànica.

Per a assolir aquest objectiu, s'ha dividit el treball en 4 parts:

- Síntesi del dendrímer que s'utilitzarà posteriorment com a suport.
- Modificació d'un derivat de cinchonina per ancorar-lo al dendrímero fosforat.
- Anoratge del catalitzador al dendrímer fosforat.
- Proves de catàlisi.

#### 3.1. Síntesi del dendrímer fosforat

Com s'ha comentat a la introducció i als objectius, estem interessats en ancorar un organocatalitzador a la superfície d'un dendrímer fosforat dels descrits pel grup de A. M. Caminade i J. M. Majoral.<sup>23</sup> El primer que ens vam proposar en aquest treball va ser sintetitzar un dendrímer de primera generació per via divergent, utilitzant la metodologia ja descrita a la literatura.<sup>32</sup>

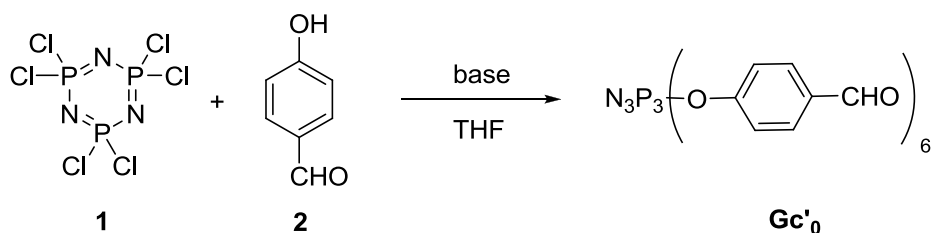
##### 3.1.1. Preparació del cor del dendrímer

Primer de tot es va sintetitzar el cor del dendrímer. Per aquesta primera etapa es va fer reaccionar el hexaclorociclotrifosfacè, **1**, amb un excés de *p*-hidroxibenzaldehyd, **2**, a través d'una reacció de substitució nucleòfila (**Esquema 10**). Per tal que el fenol emprat sigui un bon nucleòfil, s'afegeix al medi de reacció una base. A la literatura hi ha dues que s'han utilitzat per aquest tipus de reacció, una més suau, la trietilamina (TEA), i una en heterofase, el carbonat de cesi. Vam assajar les dues condicions, per veure quines anaven millor en les nostres mans. A la **taula 1** es poden trobar les quantitats emprades i condicions de reacció utilitzades en cada cas.

---

<sup>32</sup> M. Launay, A. M. Caminade, R. Lahana, J. P. Majoral; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1589.





**Esquema 10:** Síntesi del cor del dendrímer, **Gc'<sub>0</sub>**

**Taula 1:** Comparació de les dues bases emprades en la formació del cor del dendrímer.

Base	Equivalentes (base)	Equivalentes (aldehid)	Temps (h)	Rendiment (%)
TEA	16	18	72	77.4
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	7	12	12	84.1

Tal com podem veure a la taula, la base òptima per aquest procés és el carbonat de cesi, ja que és una base més forta i això accelera la reacció perquè ens desprotona més aviat el grup hidroxil. També es pot veure que s'ha d'utilitzar menys equivalents en comparació amb la TEA. Com que la reacció amb la TEA anava més lenta, vam haver d'afegir un excés d'aldehid al llarg del temps, fet que ens va dificultar molt la purificació del producte final. L'excés de carbonat emprat a la reacció junt amb les sals formades es poden filtrar a través de cànula fàcilment a l'acabar la reacció abans de continuar la purificació del dendrímer.

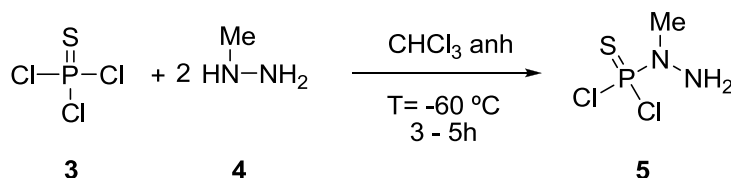
Els dendrímers fosforats es purifiquen d'altres compostos orgànics, generalment de menys pes molecular, per rentats. Es dissol el dendrímer en una petita quantitat de THF o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i s'afegeix un excés de pentà. D'aquesta manera, el dendrímer precipita, i els altres productes no desitjats es poden eliminar al filtrar la reacció, ja que queden dissolts o bé s'arrossegueu amb el dissolvent que s'elimina. Aplicant aquesta metodologia es va poder obtenir el dendrímer de generació zero, Gc'<sub>0</sub>, amb bons rendiments per les dues vies, però utilitzant la TEA, es van haver de fer molts més rentats, ja que s'havia utilitzat molt més excés de *p*-hidroxibenzaldehid, i el rendiment va ser més baix.

Tenint en compte aquests resultats, per ancorar qualsevol altre fenol a aquest tipus de dendrímers emprarem carbonat de cesi.

Una vegada obtingut el cor, s'havia de seguir creant les branques del dendrímer per augmentar la seva generació.

### 3.1.2. Preparació de l'espaiador i acoblament al cor

Per augmentar de generació del dendrímer, hem de preparar una molècula que ens permeti, d'un costat reaccionar amb els grups aldehid del cor, i per un altre, que aportï una bifurcació, generalment creada per un àtom de fòsfor. La molècula emprada per aquesta funció es la dicloro-1-metilhidrazinotiofosfina, **5**, obtinguda per reacció entre la triclorotiofosfina, **3**, i dos equivalents de la monometilhidrazina, **4** (**esquema 11**). Aquesta reacció és complexa, ja que no ens interessen ni el producte di- ni el trisubstituit, i per evitar-los, s'ha de fer una addició molt lenta de la monometilhidrazina sobre **3**, a  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , sense que congeli la barreja. Després de l'addició es deixa la barreja a temperatura ambient durant tota la nit.



**Esquema 2:** Síntesis de la molècula que ens augmenta de generació el dendrímer.

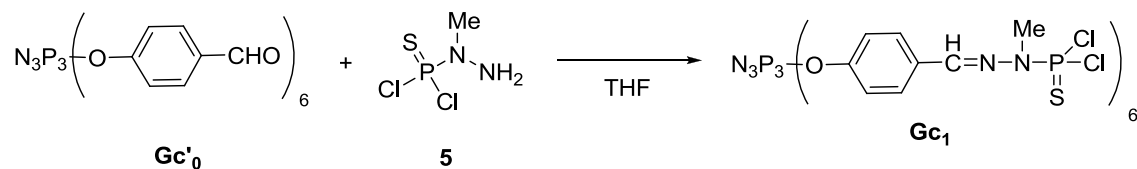
El seguiment de la reacció es fa per  $^{31}\text{P}$ -RMN, el compost desitjat presenta una senyal a 61.3 ppm, mentre que el producte de partida la té a 16.1 ppm. Si durant la reacció apareixen productes de di- i tri-substitució, aquests donen senyals a camps més baixos. Una vegada s'ha format el compost desitjat, a la barreja de reacció només s'ha de veure producte de partida, si hi havia una mica en excés, i el compost desitjat monosubstituit.

El volum de cloroform utilitzat en aquesta reacció havia de ser molt precís, ja que quan utilitzem aquest producte, es faria en dissolució d'aquest solvent, per tant, cal saber la concentració exacte que tenim per a poder fer els càlculs posteriors.

Aquesta reacció és extremadament sensible a la humitat, ja que és molt fàcil hidrolitzar el producte final. Si això succeeix es detectaria per  $^{31}\text{P}$ -RMN i es veuria més d'una senyal. Si es dongués això, o bé observariem productes de polisubstitució, hauríem de tornar a repetir la reacció perquè no podríem separar els productes no desitjats.

## Resultats i Discussió

Per a ancorar la molècula espaciadora al dendrímer, es dissolt el cor en THF anhidre i s'addiciona lentament i en atmosfera inert l'espaiador que es troba dissolt en cloroform (**esquema 3**). Generalment s'utilitza una mica d'excés d'aquest últim el qual s'elimina fàcilment al acabar la reacció per rentats.



**Esquema 3:** Acoblament de l'espaiador **5** al cor del dendrímer. Síntesi de **Gc<sub>1</sub>**

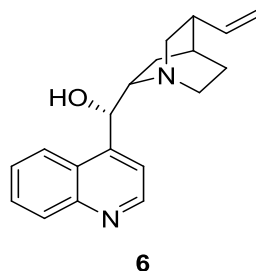
En aquest punt, el dendrímer és de primera generació, **Gc<sub>1</sub>**, i es va obtenir amb un 88.1 % de rendiment. És una espècie sensible a l'aigua, ja que es poden donar reaccions de substitució a la superfície. Quan el compost es guarda en forma sòlida és bastant estable, però és recomanable mantenir-lo sota atmosfera inert.

Sobre aquest compost es poden tornar a repetir les reaccions amb, primer, p-hidroxibenzaldehyd i segon amb la dicloro(monometilhidrazino)tiofosfina i augmentar així la generació. S'ha aconseguit preparar un dendrímer de segona generació amb terminacions -CHO, però com que no s'ha utilitzat posteriorment en aquest treball, no es comentarà res més de la seva síntesi.

### 3.2. Síntesi del derivat de cinchonina modificat

L'objectiu principal d'aquest treball era l'ancoratge d'un organocatalitzador en la superfície de dendrímers fosforats. Tal i com s'ha vist a la introducció, no hi ha gaires dendrímers utilitzats com a suport d'organocatalitzadors, però a més els fosforats no s'han emprat mai. Per altre banda, normalment els organocatalitzadors emprats són derivats de L-prolina. Amb aquests precedents, vam decidir ancorar en superfície, un organocatalitzador ben conegut i estudiat a la literatura química, però que no hagués estat ancorat mai sobre dendrímers; vam escollir la cinchonina, **6**, (**figura 5**), que a més, és assequible comercialment.

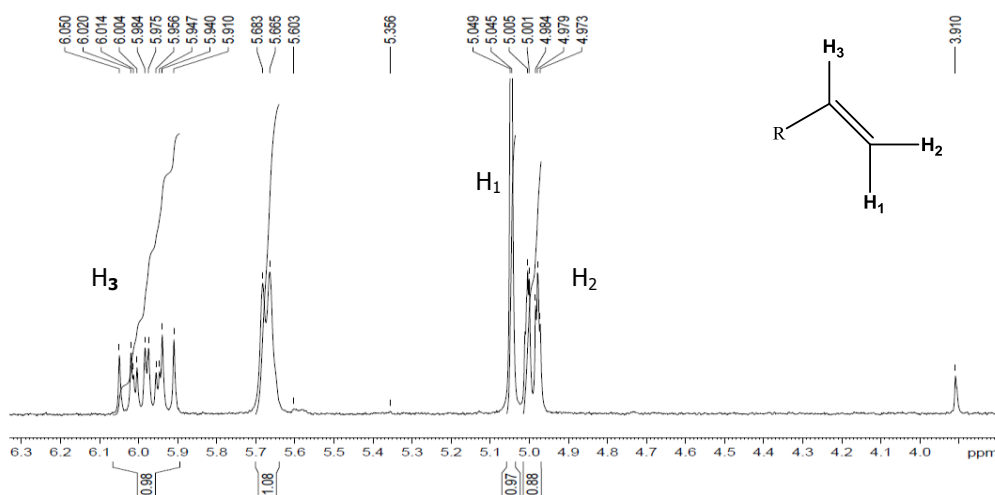
Observant l'estructura de la cinchonina, podem veure que es pot ancorar a suports per diferents punts, l'alcohol, l'amina terciària o el grup vinil.<sup>33</sup>



**Figura 5:** Estructura de la cinchonina, **6**.

Nosaltres ens vam proposar introduir a l'estructura de la cinchonina, a través del grup vinil, un grup fenol que ens permetés posteriorment ancorar la nova molècula al dendrímer fosforat **Gc<sub>1</sub>**.

La molècula **6** ha estat ben descrita a la literatura, i podem utilitzar les descripcions de <sup>1</sup>H RMN per ajudar-nos a seguir les reaccions i caracteritzar els nous productes obtinguts, ja que l'espectre de protó és molt complex. Per la primera modificació que volíem fer, especialment s'havien de tenir ben localitzats els senyals dels protons del grup vinil, ja que aquests han de canviar si es dona algun tipus de reacció en aquest grup (**figura 2**).



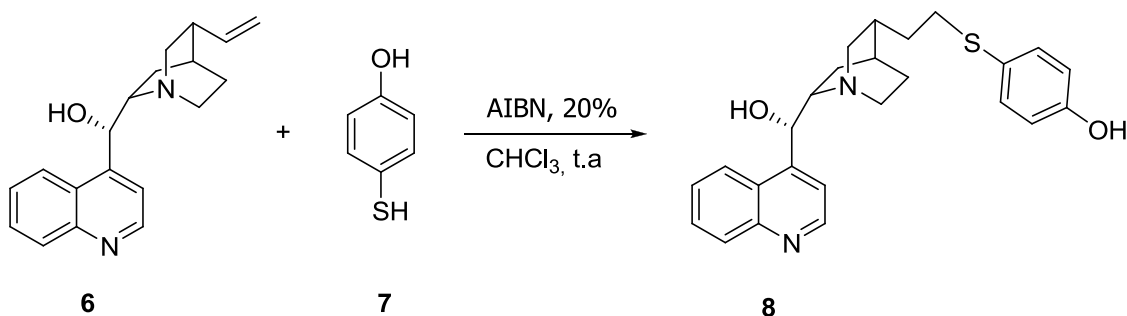
**Figura 2:** Espectre de <sup>1</sup>H-RMN de **6** entre 4 i 6.3 ppm

<sup>33</sup> R. Chinchilla, P. Mazón, C. Nájera; *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1186-1194.

## Resultats i Discussió

Una reacció ben establerta sobre el grups vinils, és l'addició radicalària de tiols. La nostra primera idea va ser buscar algun fenol aromàtic que contingués a la seva estructura un grup tiol. El *p*-mercaptofenol era un reactiu comercial i va ser el nostre primer candidat. S'havia trobat a la literatura que els tiols aromàtics reaccionaven amb vinils, tot i que els rendiments no eren gaire bons, el vam assajar.<sup>34</sup>

La reacció entre **6** i el *p*-mercaptofenol, **7**, es va portar a terme a temperatura ambient utilitzant AIBN ( $\alpha,\alpha$ -azobisisobutironitril) com a iniciador radicalari (**esquema 12**).



**Esquema 12:** reacció de formació del compost **8**

Aquesta reacció no va funcionar ja que a l'analitzar el cru a través de  $^1\text{H}$  RMN es va veure que els senyals del grup vinil encara eren presents i l'iniciador radicalari havia desaparegut. Es va pensar que el motiu pel qual la reacció no va funcionar era la baixa solubilitat de la cinchona en el cloroform.

Vam intentar trobar unes condicions de reacció millors per tal d'aconseguir la reactivitat desitjada. Per això vam: provar diferents dissolvents per a intentar solubilitzar els reactius, buscar condicions estequiomètriques òptimes, i condicions de pressió i temperatura adients. També es va provar de canviar l'iniciador radicalari, activant la reacció fotoquímicament a través de làmpades que irradien a 365 nm. (**taula 3**):

**Taula 3:** Diferents condicions emprades per la reacció de l'**esquema 12**

Dissolvents	Equivalent (tiol)	Catalitzador	Temperatura (°C)
CHCl <sub>3</sub>	1	AIBN (20%)	t.a
CHCl <sub>3</sub>	1.5	AIBN (24.1%)	reflux
CHCl <sub>3</sub>	1.5	AIBN (24.1%)	120 (alta pressió)

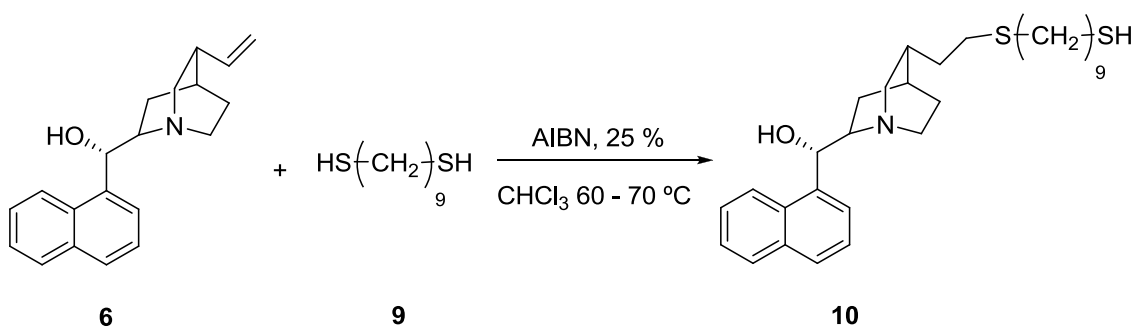
<sup>34</sup> B. P. Bandgar, V. S. Sadavarte, L. S. Uppalla; *Chemistry Letters*, **2004**, 1304.

H <sub>2</sub> O	1	-	t.a
H <sub>2</sub> O	1.5	-	t.a
H <sub>2</sub> O	1	-	reflux
THF	1	DMPA*	-
THF	1.5	DMPA*	-
THF	2	DMPA*	-

\*Reacció provada amb activació lumínica.

Com que aquestes reaccions no van funcionar, es va provar de fer una reacció similar, però utilitzant un tiol alifàtic (1,9-nonanditiol, **9**, **esquema 13**). Aquesta reacció ja estava descrita a literatura<sup>35</sup> i, per tant, ens va servir de referència per un costat, per comprovar que nosaltres no estàvem fent res malament en les nostres manipulacions, i confirmar per tant, que el tiol aromàtic no funcionava bé en aquest tipus de reaccions. Concretament es van utilitzar, 8 equivalents de tiol i 0.25 equivalents d'AIBN.

La reacció es va reproduir satisfactòriament amb un rendiment semblat al descrit a la literatura (64 %)(**esquema 13**).



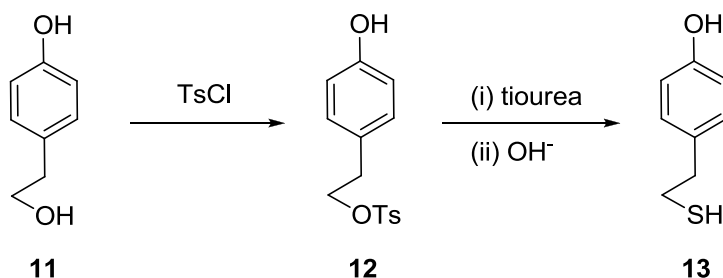
**Esquema 13:** Síntesi del compost **10**.

En aquestes mateixes condicions es va provar la reacció de l'esquema **12** però tampoc va funcionar.

Si volíem aplicar aquesta estratègia per introduir un fenol a la cinchonina, havíem de trobar un tiol que estigués unit a l'anell aromàtic per un grup espaiador, de forma que el tiol es comportés com un tiol alifàtic.

<sup>35</sup> F. Bigi, S. Carloni, R. Maggi, A. Mazzacan, G. Sartori, G. Tanzi; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, 533, 182-183.

Com que comercialment no hi ha cap tiol simple que presenti aquestes característiques, ens vam sintetitzar un a partir del 4-(2-hidroxietil)fenol, per una ruta descrita a la literatura.<sup>36</sup> Per passar el grup alcohol alifàtic a tiol, es va fer a través de dues etapes successives: primer es forma el tosilat, convertint l'alcohol en un bon grup sortint (**12**), i posteriorment s'intercanvia pel tiol, utilitzant tiourea (**esquema 6**).

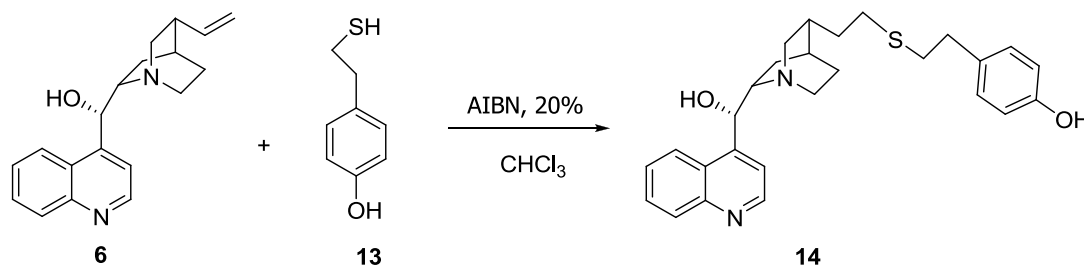


**Esquema 14:** Reaccions de formació del tiol **13**.

En aquesta reacció, vam intentar optimitzar el segon pas, on a l'article es veia que es perdia certa quantitat de producte. Ho vam fer ajustant el pH final de la reacció, abans d'aïllar el compost **13**. Era necessari interessar millorar el rendiment, ja que nosaltres necessitaríem grans quantitats per poder continuar el nostre treball. Amb l'optimització vam passar d'obtenir 72 % a 76 %.

Aquest producte per purificar-lo s'ha de microdestil·lat, i és un líquid poc fluid i que s'ha de manipular amb precaució, per tal d'evitar possibles reaccions de dimerització (formació de ponts disulfur entre 2 molècules), per això es guarda tapat de la llum del sol i sota atmosfera inert.

Per a formar el derivat de la cinchonina usant el tiol **13**, utilitzarem les condicions d'equivalents i temperatura ja descrites anteriorment pel tiol alifàtic, **9**, ja que aquestes semblaven anar bé (**esquema 15**).



**Esquema 15:** Síntesi del compost **14**

<sup>36</sup> A. W. Snow, E. E. Snow; *Synthesis*, **2003**, 4, 509-512.

Després de 12 hores de reacció a temperatura ambient, es va evaporar el dissolvent i el residu es va cromatografiar en columna a través de gel de sílice, obtenint-se el compost **14** (sòlid blanc) molt pur en un 78% de rendiment. Era important obtenir aquest producte amb bons rendiments, ja que per ancorar-lo a la superfície del dendrímer de primera generació, que conté 12 grups clor a substituir, són necessaris com a mínim 12 equivalents de **14**, quantitat gens menyspreable. Si la metodologia anava bé, posteriorment voldríem ancorar també **14** a generacions posteriors, el que implicaria necessitar una gran quantitat d'aquest compost. Les reaccions dels **esquemes 14 i 15** van ser repetides diverses vegades per millorar els rendiments.

Voldria comentar en aquest moment que el compost **14** era una espècie poc soluble en dissolvents orgànics convencionals a temperatura ambient. Els estudis de RMN van ser realitzats en dimetilsulfòxid deuterat (DMSO-d<sub>6</sub>). Aquest fet era important per tenir-ho en compte, ja que a l'hora de fer reaccions sobre dendrímers, si s'utilitza, com és habitual un excés, després seria difícil eliminar-ho per rentats.

### 3.3. Anoratge de l'organocatalitzador modificat, **14**, al dendrímer.

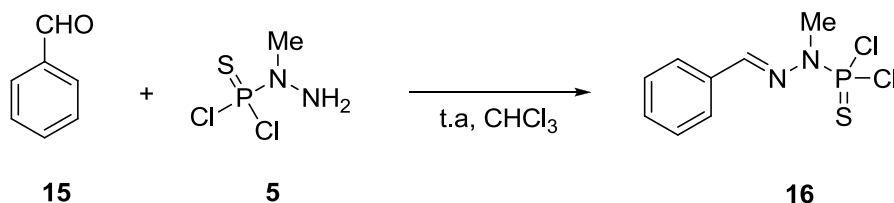
Quan es vol funcionalitzar un dendrímer en superfície, és necessari que les reaccions que s'utilitzen siguin quantitatives i els productes no desitjats que es formin durant la reacció es puguin eliminar fàcilment per filtració o rentats del dendrímer obtingut. És important també conèixer com seguir la reacció que s'està portant a terme. Per aquests motius, i també, per trobar les condicions òptimes de reacció amb **14**, sense gastar molta quantitat d'aquest compost, vam decidir assajar la reacció desitjada amb una molècula model més petita que el dendrímer.

Ens vam preparar el compost **16** seguint una metodologia ja descrita a la literatura,<sup>37</sup> per condensació entre la fosforhidrazida **5**, previament sintetitzada, i el benzaldehyd **15**, a temperatura ambient en el si de cloroform (**esquema 16**). Després de 12 hores, es va evaporar el cru de reacció i es van fer tres rentats amb una barreja de THF/pentà (1/10), obtenint el compost en forma d'un sòlid blanc amb un rendiment similar al descrit (44%).

---

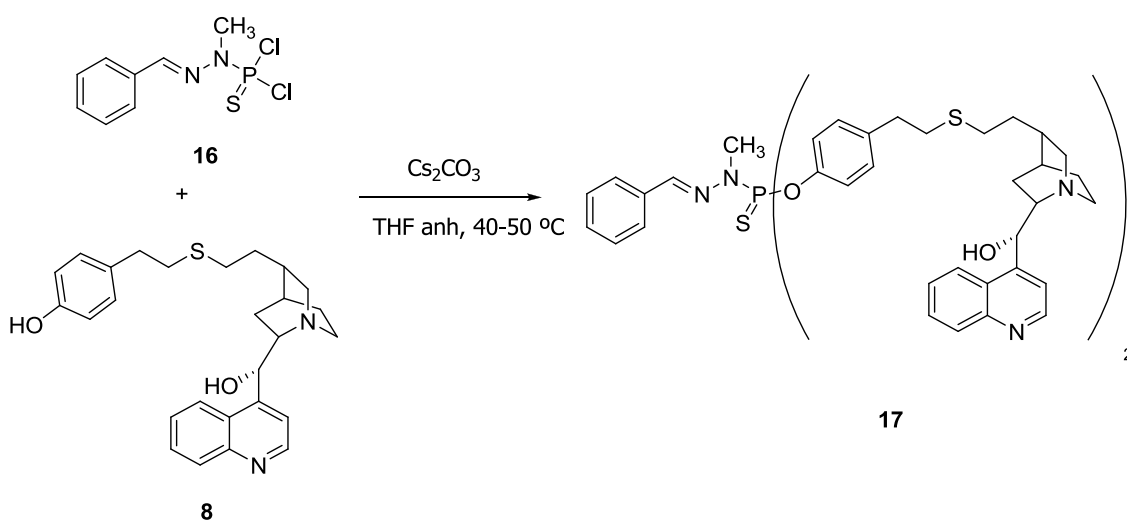
<sup>37</sup> D. Prévôté, B. Donnadiou, M. Moreno-Mañas, A. M. Caminade, J. P. Majoral, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1701-1708.





**Esquema 16:** Síntesi de la molècula model **16**.

Una vegada vam tenir la molècula model sintetitzada, vam provar d'ancorar-li el catalitzador **14**. Les condicions que es van fer servir en aquesta reacció van ser les mateixes que vam utilitzar a l'**esquema 10**, escollint el carbonat de cesi com a base en el sí de THF (**esquema 17**).



**Esquema 17:** Reacció d'ancoratge del compost **8** a la molècula model **16**. Síntesi de **17**.

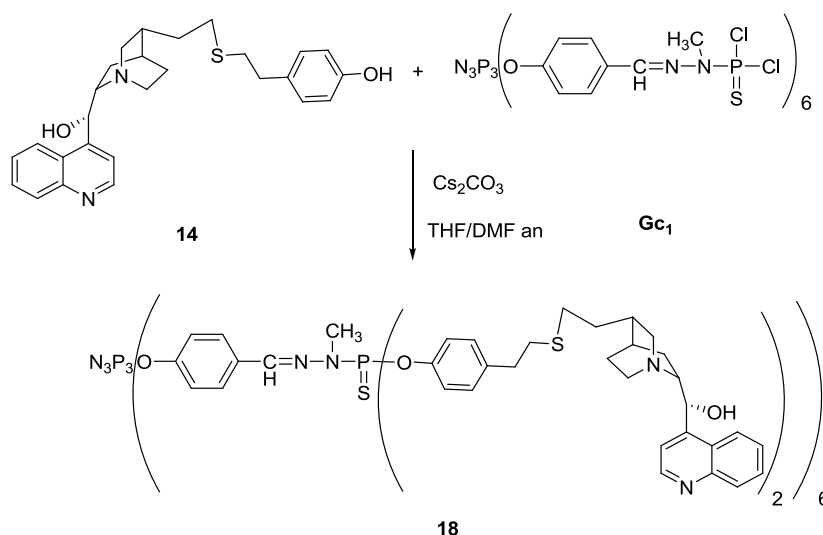
La reacció es va seguir per  $^{31}\text{P}$ -RMN, els àtoms de P del compost **16**, que donaven una senyal a 61.5 ppm, es van desplaçar a 60.5 ppm en el compost **17**. Aquest és el tipus de canvi que esperàvem, similar al recollit a l'**esquema 9** de la introducció, per a la síntesi dels dendrímers.

Acabada la reacció, es van filtrar les sals amb cànula i el filtrat es va evaporar. El residu es va rentar diverses vegades amb una barreja THF/pentà (1:10). En la reacció només es van utilitzar 2 equivalents de compost **14**, quantitat estequiomètrica requerida, i no es va observar que quedés producte lliure després de la purificació.

## Resultats i Discussió

Aquest producte **17** es va fer servir també posteriorment per a les proves de catàlisi, ja que també podem considerar que, tot i ser una molècula petita, actua com a suport del catalitzador.

Un cop es va veure que aquesta reacció era factible, es va provar a fer l'ancoratge del catalitzador al dendrímer **Gc<sub>1</sub>**. Es va barrejar un equivalent de dendrímer i dotze equivalents de compost **14** funcionalitzat amb el grup fenol. La barreja es va deixar agitant uns minuts a temperatura de reflux de THF, però es va veure que el compost **14** no era completament soluble. Per tal d'evitar problemes amb la seva reactivitat amb el dendrímer, i obtenir un compost completament substituït en superfície, es van afegir unes gotes de DMF, i vam aconseguir una barreja completament soluble. Sobre ella es va afegir un excès de carbonat de cesi i es va deixar la reacció durant una nit (**esquema 18**).



**Esquema 18:** Reacció d'ancoratge del catalitzador **14** al dendrímer **Gc<sub>1</sub>**. Síntesi de **18**

El seguiment de la reacció es va fer també per  $^{31}\text{P}$  RMN. Quan es fan les substitucions dels àtoms de clor a la superfície dels dendrímers per fenoxids, generalment a les síntesis dels dendrímers s'observa un desplaçament del senyal de fòsfor extern a camps més alts. En aquesta reacció no es va observar cap moviment apreciable. Això ens feia pensar que la reacció no havia anat adequadament. Per tal d'assegurar-nos, vam afegir a la mostra analitzada per ressonància magnètica nuclear una petita quantitat del dendrímer  $\text{Gc}_1$ , i es va observar clarament com aquest, donava una senyal molt propera a la que obteníem al cru de reacció, però lleugerament desplaçada. Això ens va fer pensar que la substitució havia anat bé, tot i que el canvi en l'espectre de  $^{31}\text{P}$  RMN no havia estat tant gran com s'esperava. Els àtoms de fòsfor

del cor pràcticament no s'apreciaven, però això ja és un efecte típic dels dendrímers molt impeditos estèricament. En aquests, el canvi realitzat a la superfície del dendrímer no els hi hauria d'afectar.

Vam considerar llavors que la reacció havia anat bé, vam filtrar les sals i evaporar el filtrat, una vegada rentat el sòlid varies vegades i assecat, es va obtenir el compost **18** amb un 89 % de rendiment.

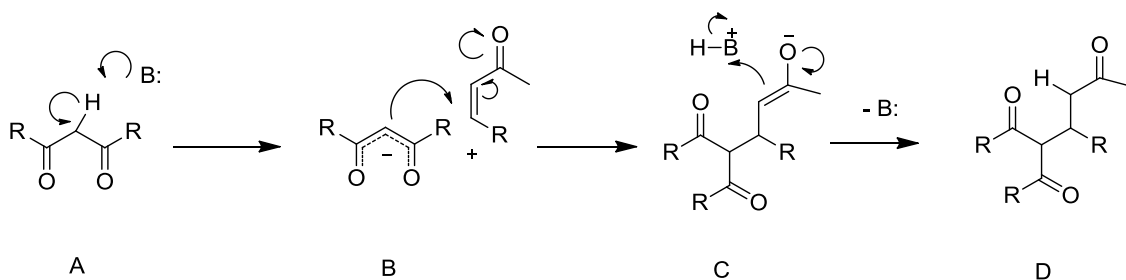
El compost obtingut és una espècie molt insoluble en pràcticament tots el solvents orgànics. Això és un handicap a l'hora de fer reaccions de catàlisi com ens havíem proposat.

Per a caracteritzar més a fons el producte **18**, vam provar de fer MALDI-TOF, però aquest producte no va ionitzar i només el vam poder caracteritzar per  $^{31}\text{P}$ ,  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  RMN.

### 3.4. Proves de catàlisi en una reacció de Michael

Una vegada ancorat el catalitzador de tipus cinchonina a la superfície d'un dendrímer fosforat de primera generació, **18**, vam decidir utilitzar aquesta macromolècula com a organocatalitzador en una reacció de Michael, descrita a la literatura,<sup>38</sup> que havia estat assajada amb la cinchonina lliure, datda que ens permetria fer estudis comparatius.

En termes genèrics, la reacció de Michael es defineix com a una reacció d'addició nucleòfila d'un carbanion a un compost carbonílic  $\alpha,\beta$ -insaturat (**esquema 19**).



**Esquema 19:** Reacció d'addició de Michael, en presència de base catalítica, B.

<sup>38</sup> P. M. Pihko, A. Pohjakallio; *Synlett*, **2004**, 12, 2115-2118.

## Resultats i Discussió

El mecanisme d'aquesta reacció és molt ben conegut. La desprotonació de **A** per part d'una base dóna lloc a un carbaní secundari, generalment estabilitzat per dos grups electroatracants (dos grups carbonils són el més habitual), **B**. Aquest nucleòfil reacciona amb l'alquè electrofílic a través d'una addició conjugada per a donar **C**. L'ió enolat desprotona la base inicial (regeneració de la base) donant lloc al producte final **D** (**esquema 19**).

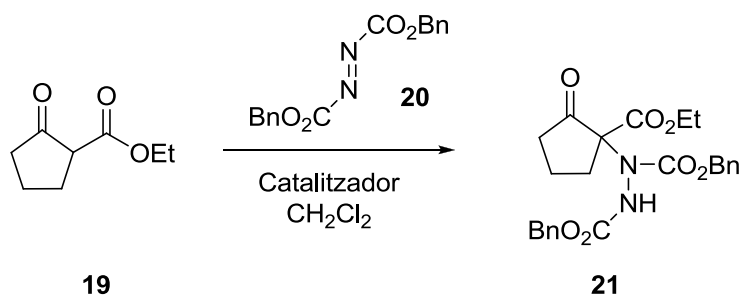
La reacció que es volia assajar era una addició de Michael entre el 2-oxociclopentancarboxilat d'etil **19** i el azodicarboxilat de dibenzil **20** (**esquema 20**). En aquesta reacció els organocatalitzadors emprats fan el paper de base, induint també quiralitat al nou centre estereogènic format.

A la literatura<sup>5</sup> s'havia descrit aquest sistema per altres catalitzadors. A la **taula 4** podeu trobar un resum dels resultats obtinguts per tal de facilitar la comparació amb els resultats obtinguts en aquest treball.

**Taula 4:** Resultats de la reacció **19** segons el catalitzador usat.

Catalitzador	Temperatura (°C)	Temps (min)	Rendiment (%)	<i>e.e</i>
KOAc	-25	15	> 80	Racèmic
Quinina	-25	2	No detectat	26
Quinidina	t.a	1	No detectat	24
Quinidina	-25	1	No detectat	38
Cinchonidina	-25	5	95	87
Cinchonina	30	1	96	76
Cinchonina	-25	5	95	88
Cinchonina	-78	120	90	90

Utilitzant les condicions descrites a l'article, vam assajar les catàlisis amb: la cinchonina, el catalitzador funcionalitzat **14**, la molècula model, **17**, i el dendrímer **18**. Segons l'article, la temperatura òptima per aconseguir un millor rendiment és a temperatura ambient, així que nosaltres també vam treballar a aquesta temperatura.



**Esquema 20:** Reacció d'addició de Michael entre un  $\beta$ -cetoèster **19** i l'azodicarboxilat de dibenzil **20**

Com s'ha comentat aquesta reacció de l'**esquema 20** es va fer amb quatre catalitzadors. Inicialment vam fer la catàlisi utilitzant la cinchonina, ja que aquest catalitzador estava descrit a l'article, i era el que donava uns dels millors resultats d'enantioselecció, com queda recollit a la **taula 4**. El procediment de la reacció és molt senzill, es barregen els dos reactius en quantitats estequiomètriques, en presència d'un 20 % molar de catalitzador quiral en diclorometà. La reacció es pot seguir per capa prima, però un indicatiu molt clau del seu final, és la desaparició del color groc donat a la barreja inicial de reacció pel azodicarboxilat de dibenzil. Les reaccions a temperatura ambient són generalment molt ràpides. Concretament amb la cinchonina, està acabada en 2 minuts, temps similar al descrit a l'article. La cinchonina utilitzada a la reacció es va poder recuperar a partir de rentats àcids del cru de reacció. La posterior neutralització de la fase aquosa, i novament extracció del catalitzador en fase orgànica, va permetre recuperar-la pràcticament de forma quantitativa. Aquest procediment és molt llarg i implica la utilització d'aigua i de solvent orgànic. Si utilitzem catalitzadors que es puguin recuperar directament del cru de reacció per simple filtració millorariem significativament aquest procés.

A l'hora d'utilitzar els altres tres catalitzadors preparats al llarg d'aquest treball, ens vam trobar un problema, tots ells eren insolubles en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , solvent de la reacció. El primer que vam fer va ser assajar la reacció amb ells mantenint el mateix solvent, però evidentment en heterofase. A la **taula 5** queden recollits els resultats obtinguts pels quatre catalitzadors.

Per a obtenir informació sobre l'excés enantiomèric obtingut en cada reacció, es recorre a la cromatografia d'HPLC amb una columna quiral amb les següents característiques:

**Columna utilitzada:** Chiralcel IC**Flux:** 1 mL/min**Fase mòbil:** Hexà/IPA (70:30) **$\lambda$ (detector):** 212 nm**Dissolvent per a les mostres:** Hexà/IPA (90:10)**Temps total:** 50 min**Volum injecció :** 15  $\mu$ L

Tr (enantiòmer S) : 21 min

Tr (enantiòmer R): 30.7 min

**Taula 5 :** Proves de catalitzadors en medi de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

<b>Catalitzador</b>	<b>Rendiment (%)</b>	<b>Recuperació de catalitzador (%)</b>	<b>E.E (%)</b>	<b>T Reacció (min)</b>
(+)-Cinchonina	91	85	72	2
Catalitzador, <b>14</b>	87	87	62	2
Cat. en suport model, <b>17*</b>	88	94	55	10
Cat. en suport dendrític, <b>18*</b>	83	93	21	20

\* Reaccions catalitzades de forma heterogènia

Com es pot observar dels resultats recollits a la **taula 5** es pot veure com, tot i ser una reacció en fase heterogènia quan utilitzem els catalitzadors, **14**, **17** i **18**, els rendiments de la reacció són similars. Els temps de reacció van augmentar significativament quan el catalitzador **14** estava ancorat tant en el model com en el dendrímer, però els catalitzadors es van poder recuperar fàcilment per filtració. Els excessos enantiomèrics obtinguts amb els sistemes immobilitzats van ser molt decebedors, ja que es va veure un descens des del 71% obtingut amb la cinchonina, a un 21% obtingut pel dendrímer **18**. El que sí vam observar és que la modificació de la cinchonina amb el tiol, no va afectar significativament a la seva activitat, tant en rendiments, com en temps de reacció, però sí lleugerament als excessos enantiomèrics induïts. Aquest fet també es podria explicar per la baixa solubilitat del compost **14** en diclorometà.

Vam pensar que el fet de treballar en fase heterogènia podria ser la causa d'aquests baixos excessos enantiomèrics. Per provar l'activitat i la inducció d'enantioselectivitat dels catalitzadors en fase homogènia, es van tornar a repetir totes les reaccions però afegint DMF al cru de reacció fins a una total dissolució d'aquests. La reacció blanc amb la cinchonina també es va realitzar addicionant una quantitat similar de DMF. Els resultats obtinguts en aquest cas queden recollits a la **Taula 6**.

**Taula 6** : Proves de catalitzadores en medi de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/DMF

<b>Catalitzador</b>	<b>Rendiment (%)</b>	<b>Recuperació de catalitzador (%)</b>	<b>E.E (%)</b>	<b>T Reacció (min)</b>
(+)-Cinchonina	90	81	Racèmic	2
Catalitzador, <b>14</b>	82	80	Racèmic	2
Cat. en suport model, <b>17</b>	89	91	Racèmic	2
Cat. en suport dendrític, <b>18</b>	79	91	Racèmic	2

Quan la reacció es va fer en en la barreja CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/DMF, es va poder veure que els rendiments de les reaccions eren similars, però clarament els temps de reacció es van reduir significativament per les reaccions catalitzades per **17** i **18**. Es a dir, tant el model amb el catalitzador ancorat, com el dendrímer, quan són solubles en el medi de reacció són molt actius i es poden recuperar a l'acabar la reacció per simple filtració afegint a la barreja final un excés de pentà. Curiosament, en aquestes condicions, tots quatre catalitzadors emprats donen com productes de la reacció la barreja racèmica. A l'article on estava descrita la reacció assajada<sup>38</sup> es comentava que les reaccions amb β-cetoèsters són molt sensibles al tipus de solvent emprat, però normalment els comentaris indicats es referien als rendiments i als temps de la reacció, però no pas als excessos enantiomèrics. De fet, a la literatura es descriu que aquesta reacció evoluciona satisfactòriament en EtOH i *i*-PrOH i sense fer servir cap catalitzador; no obstant, no comenten el temps total de reacció.

D'aquests resultats podem concloure que, si els catalitzadors que hem preparat en aquest treball són solubles en el medi de reacció, són molt actius, donant bons rendiments, i es poden recuperar fàcilment per precipitació. En aquestes condicions creiem que, per altres reaccions menys sensibles al canvi de solvent, aquestes podrien donar una bona enantioselectió, però, com s'ha vist, la reacció escollida no ha estat la millor, ja que ni tan sols la cinchonina en el medi que conté la mescla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/DMF és capaç de generar enantioselectió.

## Resultats i Discussió

Com a continuació d'aquest treball tenim dues vies principals a seguir:

1.- Escollir altres reaccions on la cinchonina sigui activa i assajar-les amb els nostres catalitzadors, com epoxidacions d'enones, reaccions de Darzens o síntesi de  $\alpha$ -aminoàcids.

2.- Protegir el grup  $-OH$  present a la cinchonina amb un grup benzil o al·lil, per aconseguir derivats similars al **17** i **18**, però més solubles en medis orgànics, i assajar-los com catalitzadors en les reaccions adequades.



## 4. DESCRIPCIÓ EXPERIMENTAL

Abans de començar amb la metodologia experimental en què s'han portat a terme els experiments de síntesi per a productes no descrits en cap literatura, faré unes especificacions sobre l'ús dels aparells emprats i les condicions de treball en el laboratori:

- Espectroscopia i espectrometria:

Els espectres de ressonància magnètica nuclear s'han fet en el Servei de Ressonància Magnètica Nuclear de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Per a fer els estudis corresponents, s'han utilitzat els següents equips.

- Equip Bruker model DPX-250 (250 MHz per a  $^1\text{H}$ -RMN, 101.3 MHz per a  $^{31}\text{P}$ -RMN i 62.9 MHz per a  $^{13}\text{C}$ -RMN).
- Equip Bruker model DPX-360 (360 MHz per a  $^1\text{H}$ -RMN i 90.5 MHz per a  $^{13}\text{C}$ -RMN).

En la interpretació i descripció de les senyals dels espectres s'han fet servir les següents abreviatures.

s	singlet
d	doblet
t	triplet
m	multiplet

Les referències dels dissolvents emprats són les següents.

- $\text{CDCl}_3$ :  $\delta = 7.29$  per a  $^1\text{H}$ -RMN.
- $\text{DMSO-d}_6$ :  $\delta = 2.50$  i  $39.5$  ppm para  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  respectivament.

Espectroscopia de massa (E.M): Els espectres de masses d'ionització per desorció amb làser assistida per matriu (MALDI-TOF) han estat realitzats pel Dr. Jesús Orduna (CSIC-Universidad de Zaragoza) en un espectrofotòmetre de masses Bruker model BIFLEX (Bruker-Franzen Analytik) amb Modus Reflection. La ionització s'ha realitzat a través d'una font de làser de 337 nm amb un voltatge de kV amb les següents matrius: trifluoroaceta de sodi i ditranol.

Espectroscopia infraroig (IR): Els espectres d'infraroig han estat adquirits en un espectrofotòmetre Bruker Tensor 27 amb ATR (*Attenuated Total Reflectance*) Golden Gate i punta de diamant.

## Part Experimental

### - Cromatografia:

Cromatografia de capa prima (TLC): S'han realitzat en cromatofolis SCHARLAU Alugram Sil G/UV254 de 0.25 mm de gruix.

Cromatografia en columna a pressió: S'ha fet utilitzant gel de sílice FLUKA amb un tamany de porus de 60 Å i uns 220-400 mesh de tamany de partícula.

### - Condicions de treball en el laboratori

Els solvents utilitzats en el laboratori havien de ser anhidritzats prèviament per motius que ja s'han donat a conèixer a l'apartat de resultats. La seva anhidrització es va portar a terme seguint la metodologia descrita en diferents literatures<sup>39</sup> o en aparells automàtics d'anhidrització.

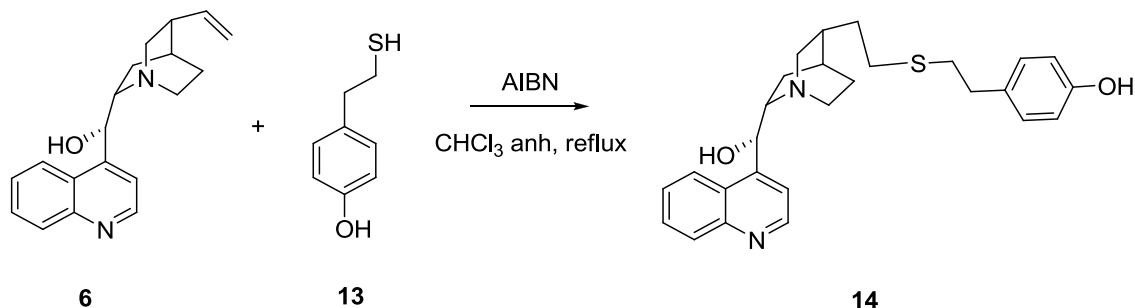
Per a reproduir atmosfera inert en els balons de reacció, es va fer servir N<sub>2</sub> gas o inclús Ar gas, depenent de la sensibilitat dels productes de partida i/o dels productes finals.

- Els punts de fusió van ser determinats en un Block Kofler de la marca Reichert i no s'han corregit.
- El poder rotatori es va mesurar en un polarímetre Propol Automatisches Dr. Kermchen a 20 ± 2 °C.

---

<sup>39</sup> Vogel's; *Textbook of Practical Organic Chemistry* Ed. Longman Scientific & Technical. UK, **1989**.

## 4.1. Preparació del compost 14.



En un Schlenk de 50 mL provist amb agitació magnètica i atmosfera inert, es posen 0.26 g de cinchaonin ( $8.83 \cdot 10^{-4}$  mols) i 0.85 g de 4-(2-mercaptoetil)fenol ( $5.52 \cdot 10^{-3}$  mols) en 20 mL de  $\text{CHCl}_3$  anhidre. Finalment hi afegim 0.040 g d'AIBN ( $2.44 \cdot 10^{-4}$  mols) i la barreja es deixa a reflux durant 12h.

Posteriorment s'evapora el dissolvent i el residu es cromatografia en columna utilitzant com a fase mòbil  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  1:1 (250 mL) i posteriorment MeOH (500 mL). S'obtenen 0.31 g (77.8 % rendiment) del producte final **14** en forma de sòlid blanc.

**C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S**

**PM = 448.62 g/mol**

**Rf:** 0.12 (sílica gel, EtOAc/MeOH 1:1).

**<sup>1</sup>H RMN (*d*<sub>6</sub>-DMSO, 250 MHz) δ (ppm):** 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-12*endo*), 1.32-1.54 (m, 4H, H-12*exo*, H-13, H-14), 1.64-1.72 (m, 4H, H-16, H-18), 1.85 (m, 1H, H-17), 2.46-2.78 (m, 8H, H-15, H-19, H-20, H-21), 2.97 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-11), 5.27 (m, 1H, H-10), 5.66 (s, CH-OH), 6.69 (dt, *J* = 8.4 Hz, *J'* = 2.8 Hz, 2H, H-24, H-26), 7.05 (dt, *J* = 8.4 Hz, *J'* = 2.8 Hz, 2H, H-23, H-27), 7.54 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H-8), 7.58 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-4), 7.77 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-3), 8.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-5), 8.26 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-2), 8.83 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H-7), 9.21 (s, 1H, Ph-OH).

## Part Experimental

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $d_6$ -DMSO, 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 23.7 (C-12), 25.0 (C-14), 25.9 (C-13), 29.3 (C-18), 32.3 (C-19), 33.1 (C-17), 34.9 (C-20), 37.2 (C-21), 48.6 (C-15), 49.2 (C-16), 60.8 (C-11), 70.9 (C-10), 115.0 (C-24,26), 118.9 (C-2), 124.3 (C-8), 126.0 (C-3), 128.7 (C-4), 129.4 (C-23,27), 129.6 (C-5), 130.7 (C-1), 147.9 (C-9), 150.0 (C-7), 150.9 (C-6), 155.7 (C-25).

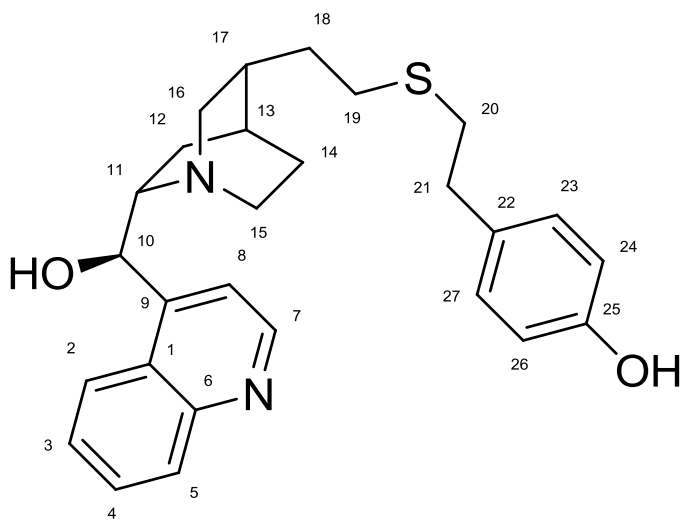
### HR MALDI-TOF MS (m/z):

Massa calculada per a  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{NaN}_2\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 471.2082 ; valor trobat : 471.2072.

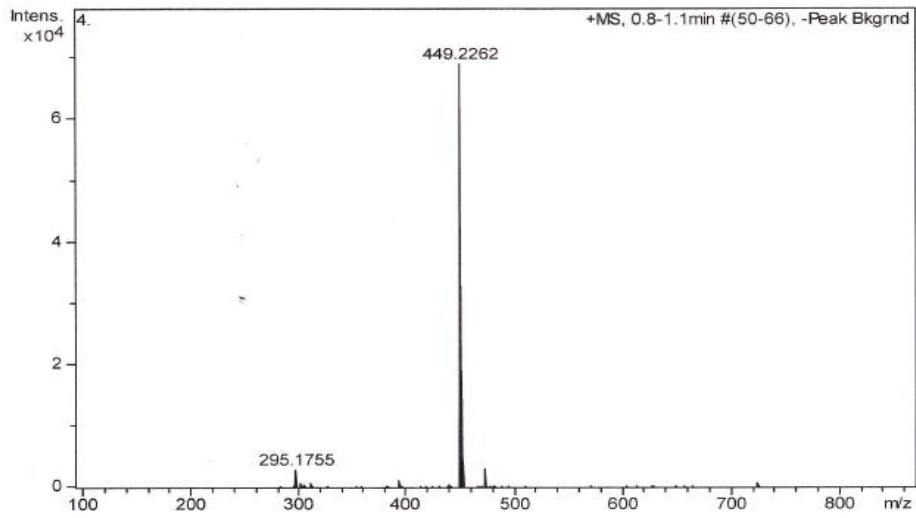
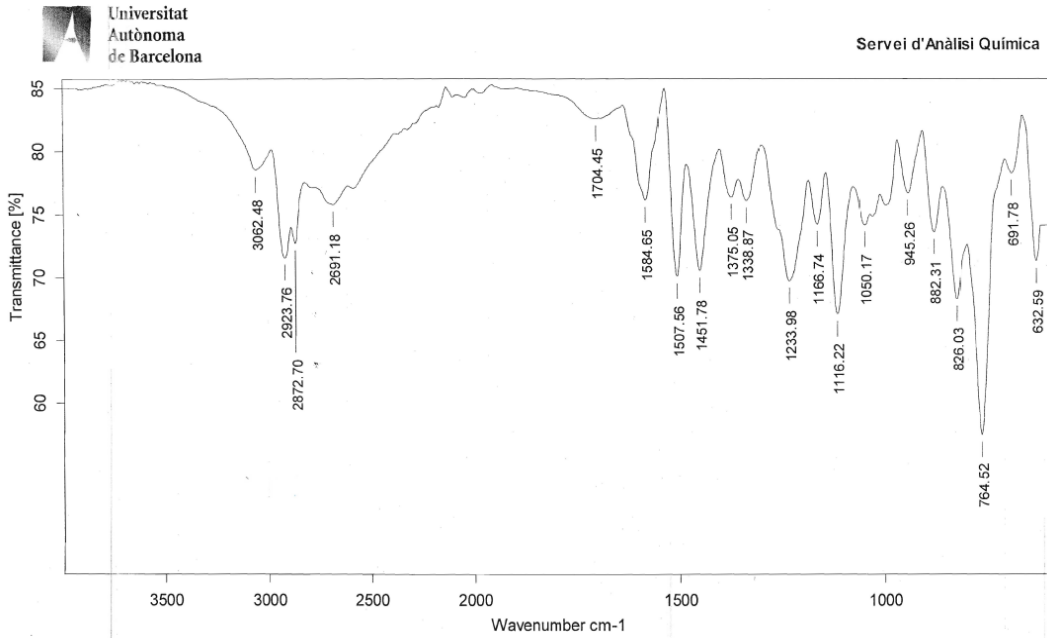
**IR (ATR)  $\nu$ :** 3063, 2924, 2873, 2691, 1585, 1507, 1452, 1375, 1339, 1234, 1167, 1116, 1050, 945, 882, 765, 692, 633  $\text{cm}^{-1}$ .

**Pf ( $^{\circ}\text{C}$ ) :** 209-210  $^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{589.6\text{nm}}^{25^{\circ}\text{C}} = +75.3$  (1 g/mL, DMSO)

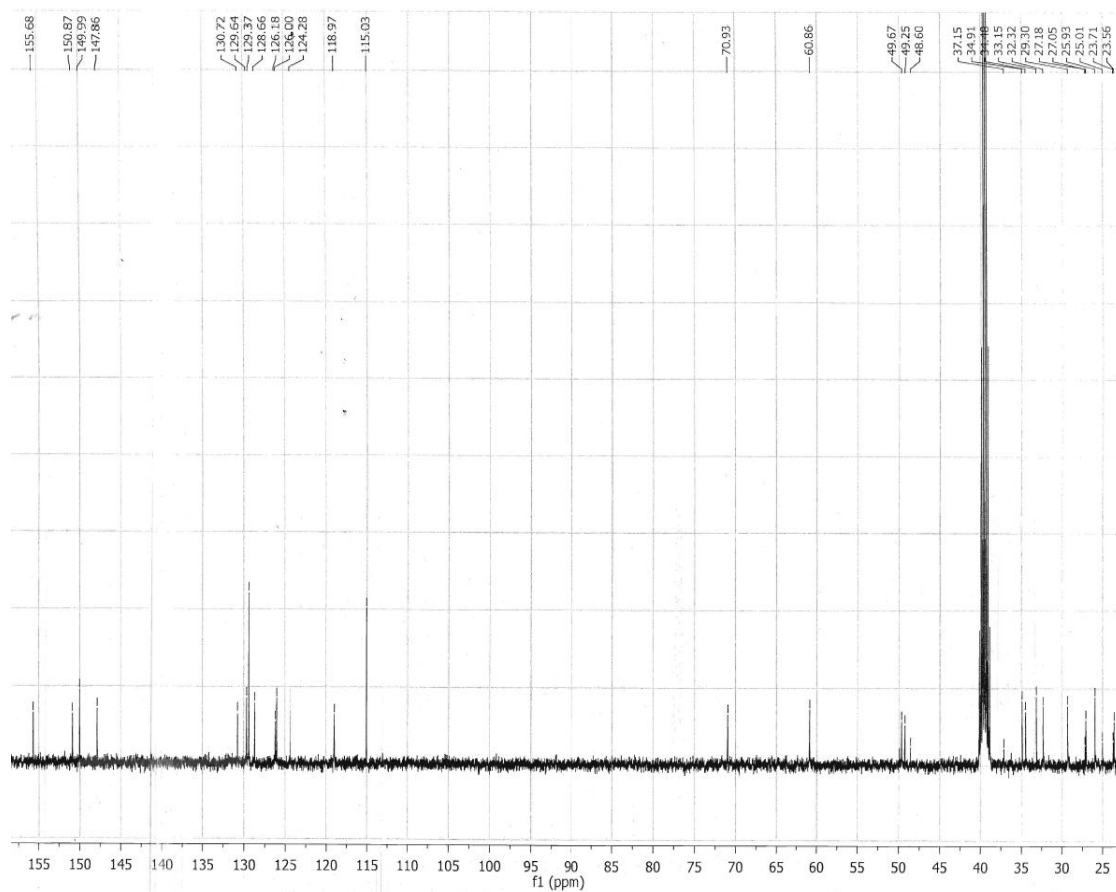
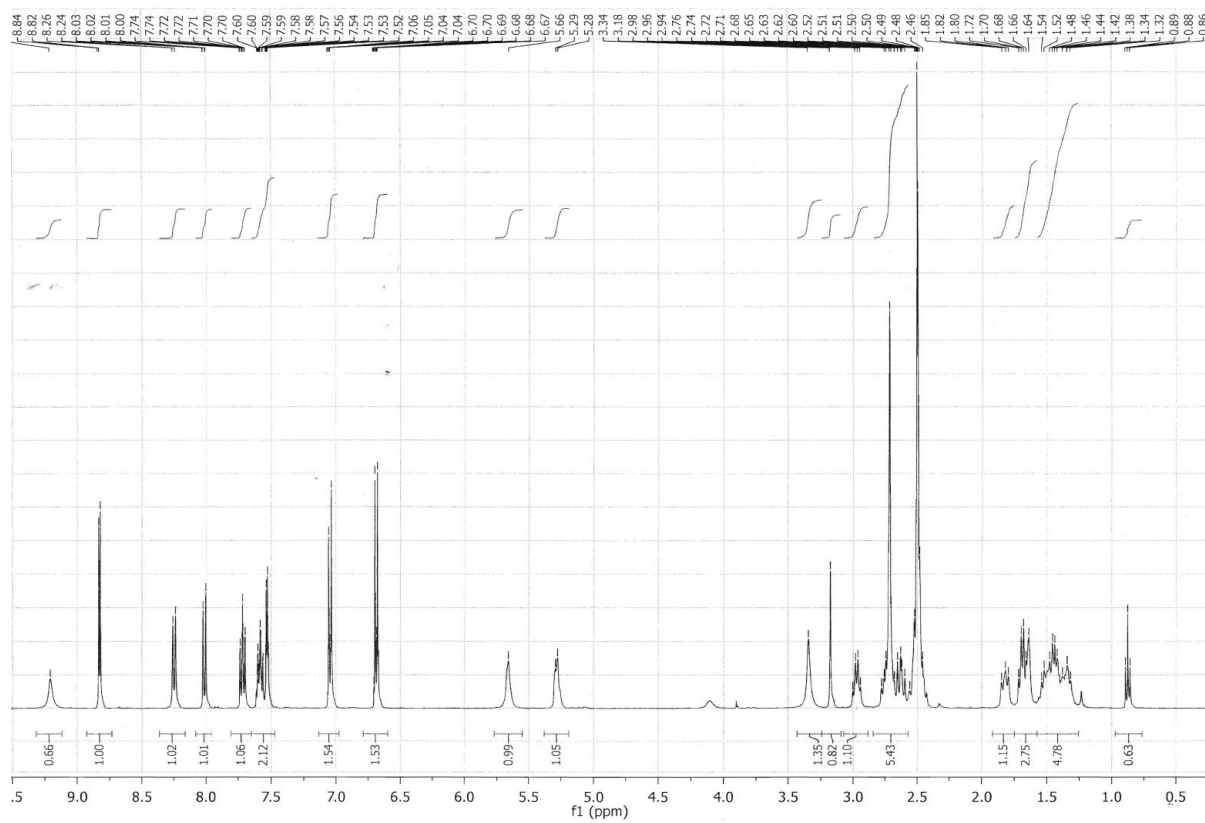


# Part Experimental

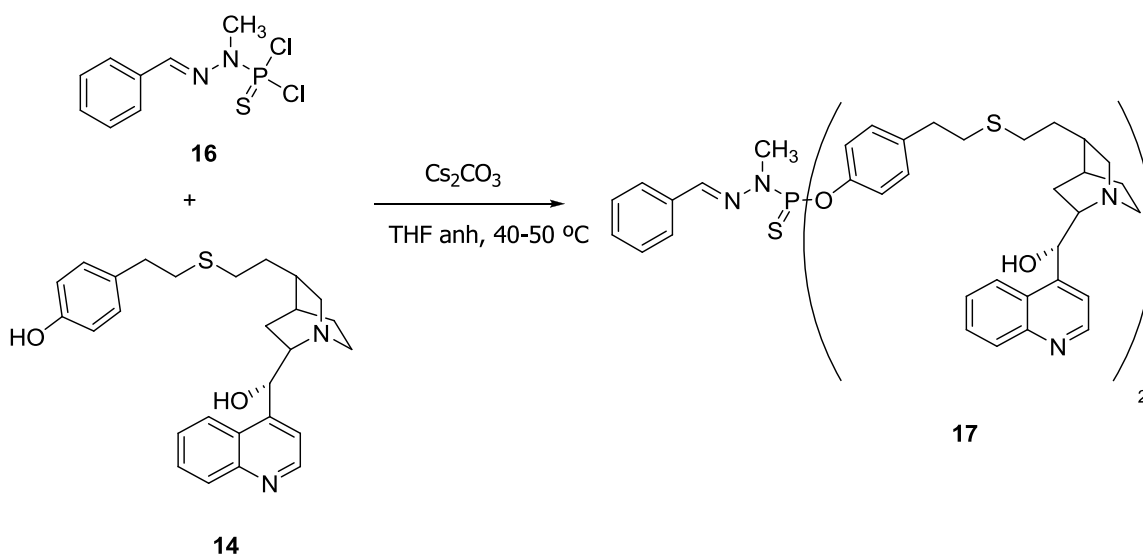


Meas. m/z	Formula	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma
449.2262	C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	449.2257	-0.4	-1.0	25.2
471.2072	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> NaO <sub>2</sub> S	471.2077	0.4	0.9	20.4

# Part Experimental



## 4.2 Preparació del compost 17



En un Schlenk de 50 mL, provist d'agitació magnètica i atmosfera inert, es barreja 0.059 g de molècula model **16** ( $2.2 \cdot 10^{-4}$  mol), 0.2 g de **14** ( $4.46 \cdot 10^{-4}$  mol) i 0.291 g de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ( $8.9 \cdot 10^{-4}$  mol) en 8 ml de THF anhidre i s'escalfa a reflux durant tota la nit.

Després de refredar-ho, es canula la dissolució per separar les sals formades i evaporem a sequetat el filtrat fins a obtenir una pols blanca. Posteriorment es fan rentats amb THF/Pentà (1/10) (3 x 20 mL). Finalment s'obtenen 0.225 g de producte final **17** (94% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

**C<sub>62</sub>H<sub>71</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>PS<sub>3</sub>**

**PM = 1091.43 g/mol**

**IR** (ATR)  $\nu$ : 3035, 2921, 2870, 1590, 1501, 1451, 1332, 1197, 1157, 1113, 1058, 921, 825, 762, 693, 636  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO, 250 MHz)  $\delta$  (ppm):** 1.34-1.81 (m, 10H, H-18,19,20,21,22,24), 2.62-3.05, (m, 9H, H-15,16,17,23,25), 3.36 (senyal solapada amb la senyal de l'aigua del dissolvent) (s, 3H, H-8), 5.28, (t,  $J = 1$  Hz, H-26), 5.64, (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H, CH-OH), 7.13 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, H-10,14), 7.30 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, H-11,13), 7.37-7.45, (m, 3H, H-1,2,3), 7.51-7.60 (m, 2H, 28,32), 7.68-7.73 (m, 2H, H-31,33), 7.93, (s, 1H, H-

## Part Experimental

7), 8.01 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, H-4,5), 8.24 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H-34), 8.82 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H, H-29).

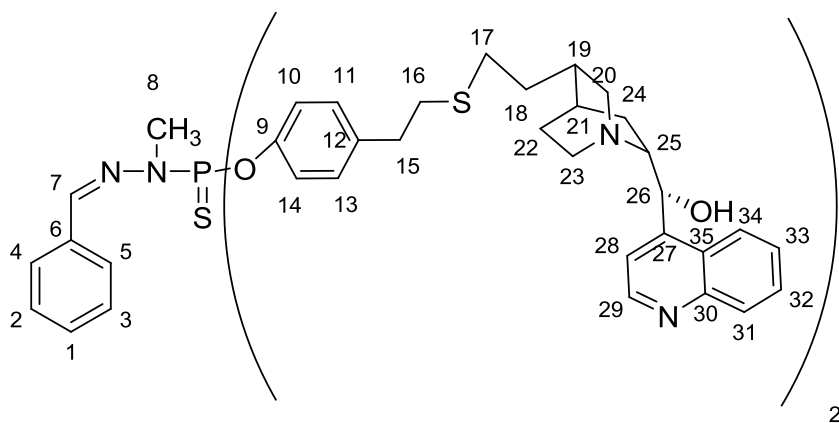
**$^{13}\text{C}$  RMN ( $d_6$ -DMSO, 62.9 MHz)  $\delta$  (ppm):** 23.5 (C-24), 25.1 (C-19), 25.9 (C-21), 27.0 (C-22), 29.3 (C-18), 32.2 (C-17), 32.5 (C-15), 34.5 (C-16), 34.8 (C-8), 49.2 (C-23), 49.6 (C-20), 60.8 (C-25), 70.9 (C-26), 118.9 (C-10,14), 120.7 (C-33), 124.2 (C-28), 125.9 (C-4,5), 126.1 (C-34), 126.7 (C-2,3), 128.6 (C-11,13,32), 128.7 (C-31), 129.6 (C-12), 129.8 (C-1), 134.8 (C-6), 137.7 (C-35), 141.0 (C-7), 147.8 (C-30), 148.5-148.6 (d,  $J = 8.5$  Hz, C-9), 149.9 (C-29), 150.8 (C-27).

**$^{31}\text{P}$  RMN ( $d_6$ -DMSO, 101.3 MHz)  $\delta$  (ppm):** 60.5

### MALDI-TOF MS (m/z):

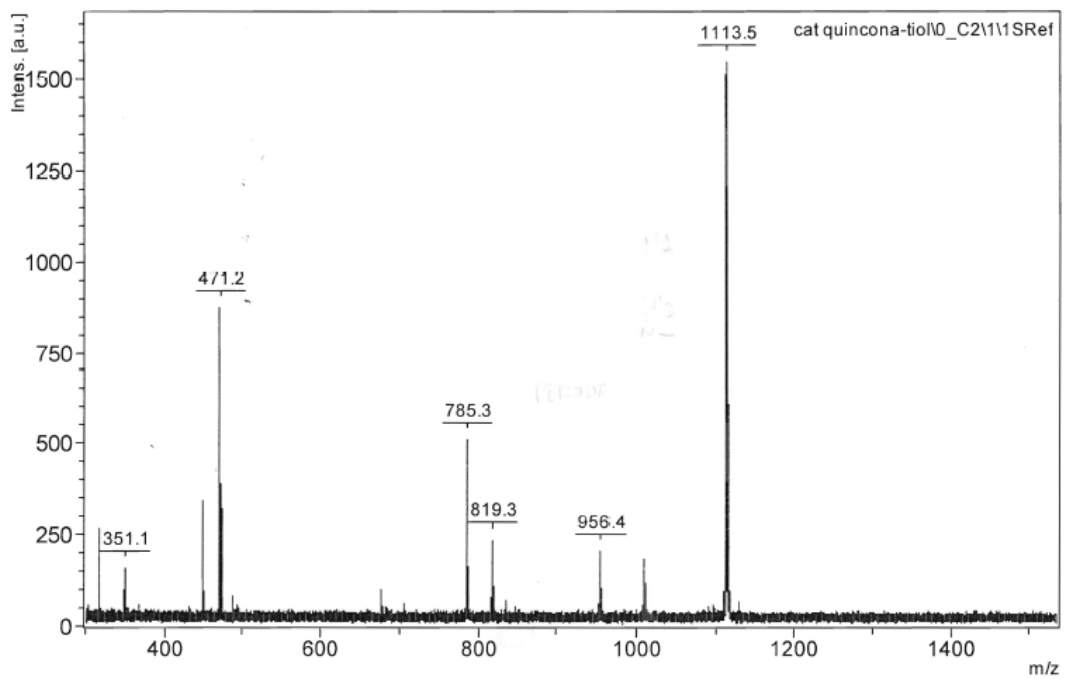
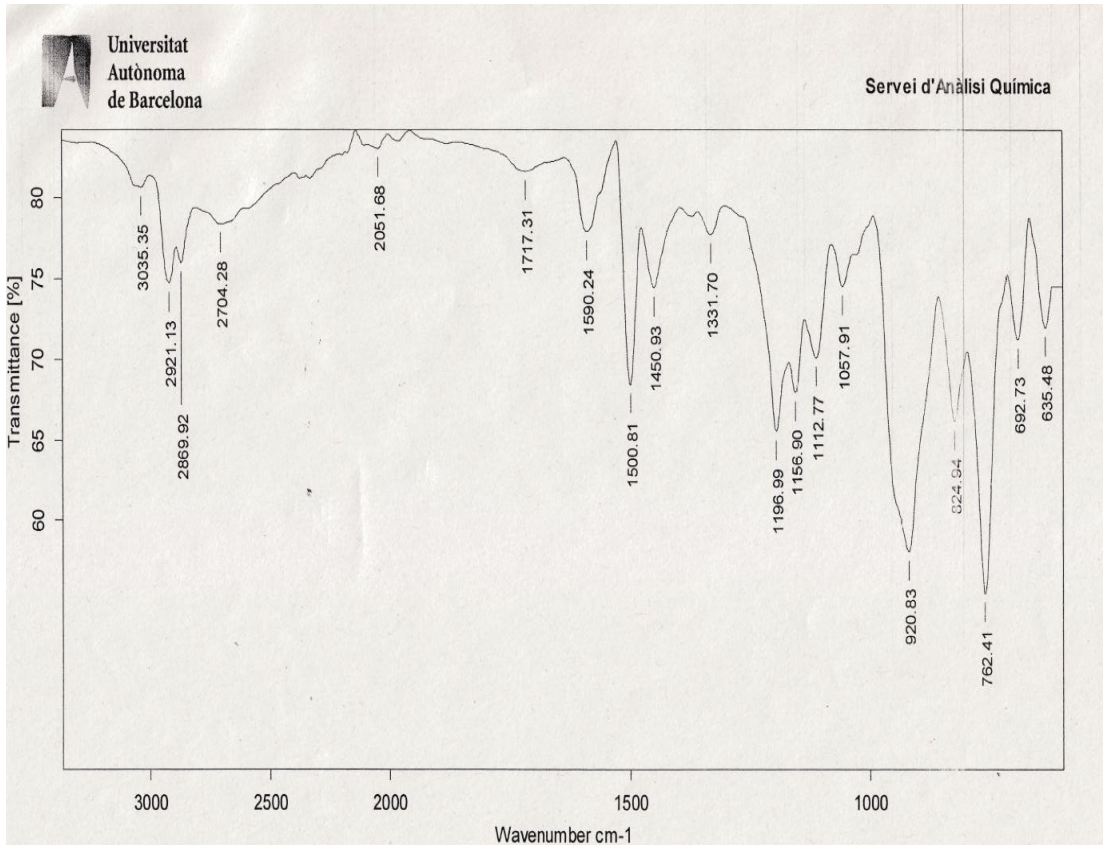
Calculat: 1090.4437 [M]<sup>+</sup>.

Trobat: 1113.4395 [M+Na]<sup>+</sup>

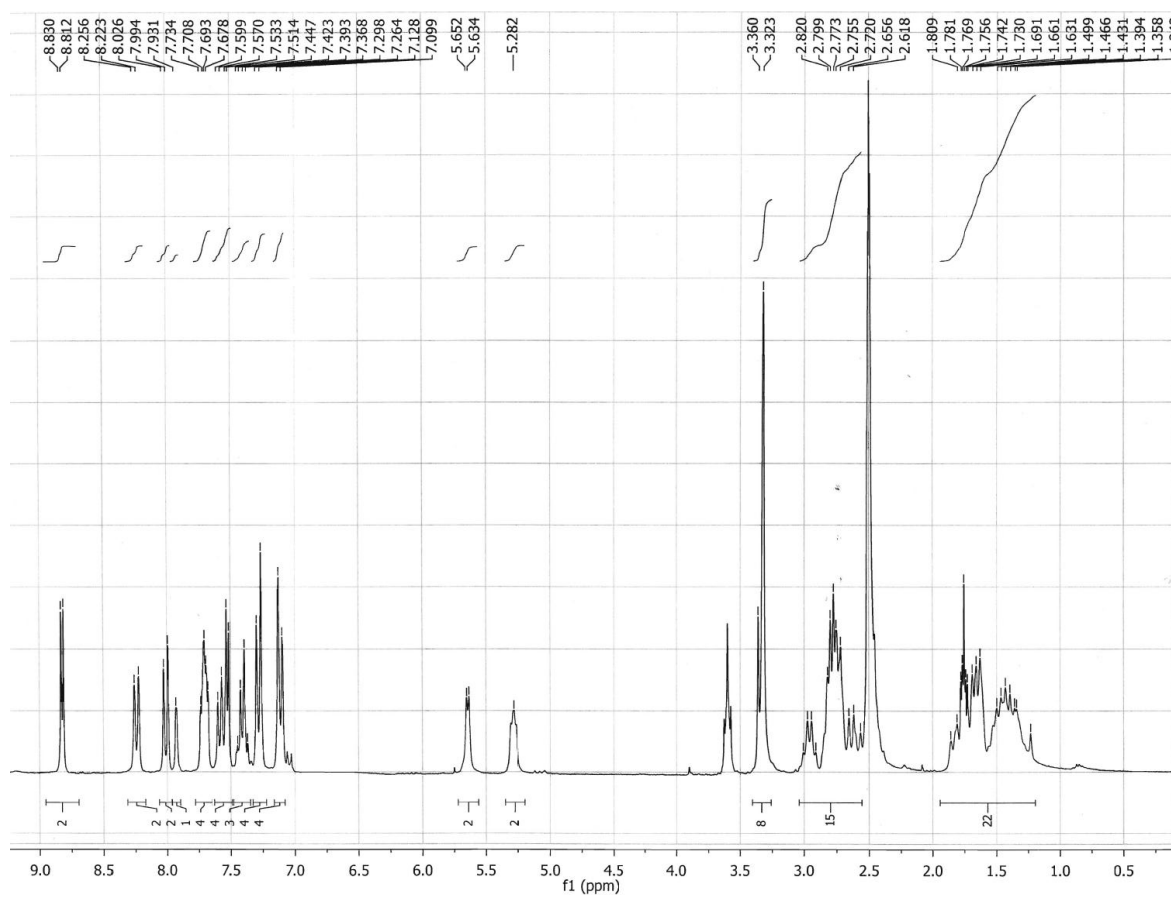
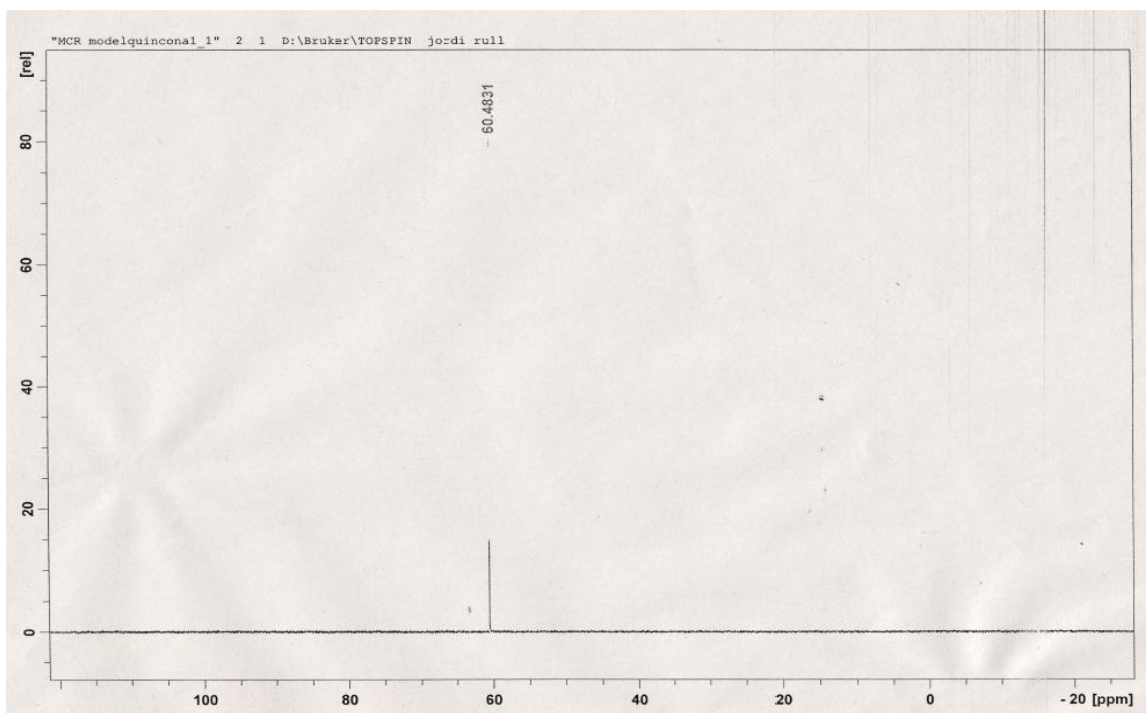




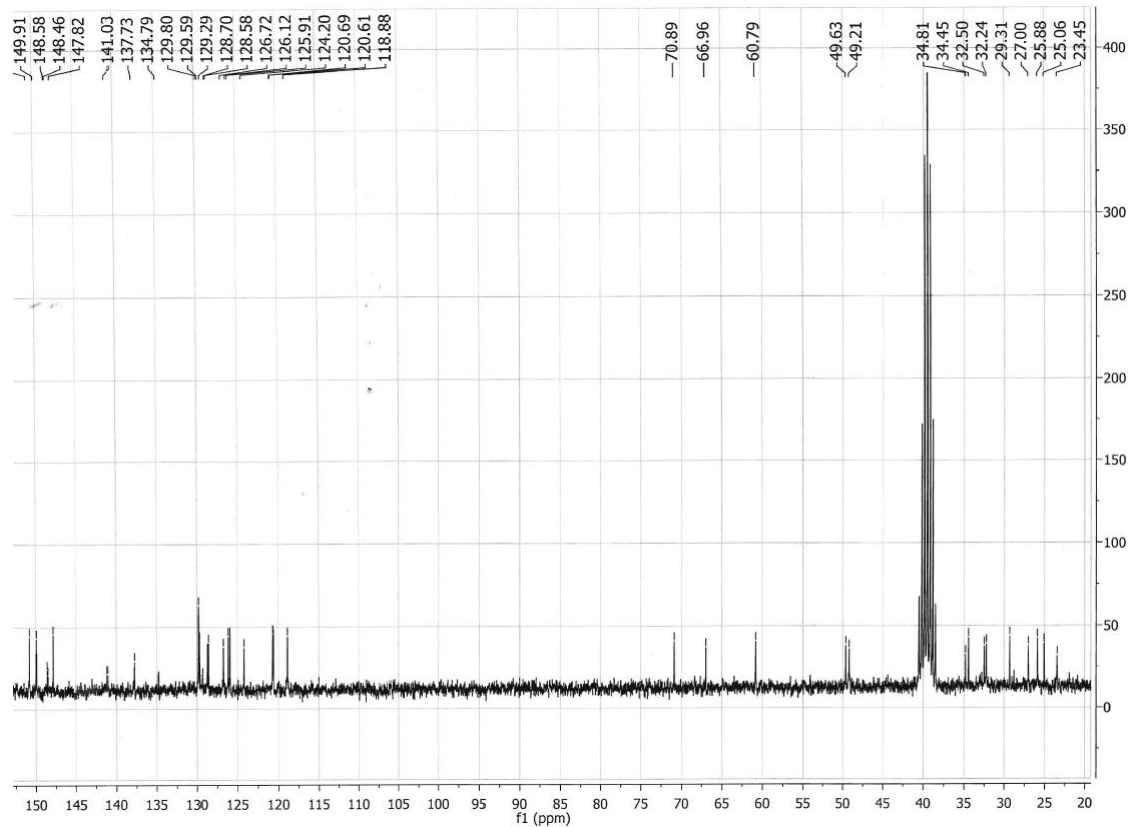
# Part Experimental

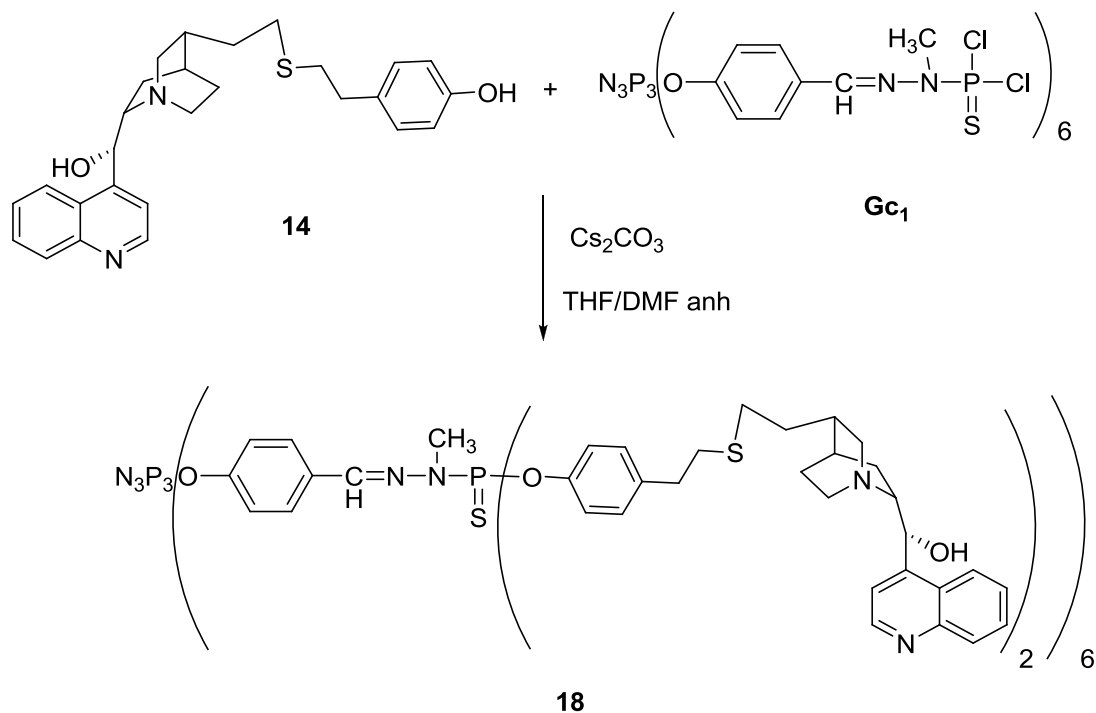


# Part Experimental



# Part Experimental



4.3. Preparació del compost **18**

En un baló de 25 mL provist d'agitació magnètica i atmosfera inert, es posen 0.069 g ( $4 \cdot 10^{-5}$  mols) de dendrímer **Gc<sub>1</sub>**, 0.2 g de **14** ( $4.5 \cdot 10^{-4}$  mols), 0.291 g de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ( $8.9 \cdot 10^{-4}$  mols) en 10 mL d'una mescla de THF/DMF 4:1. Deixem la reacció tota nit a temperatura de 40-50 °C.

Un cop la reacció ha finalitzat, es canula el cru de reacció per a separar el producte final de les sals formades. Portem a sequetat el filtrat, i es renta el sòlid amb THF/DMF (3 x 10 mL, 4:1). Es seca el producte final **18** i s'obtenen 0.23 g (89 % de rendiment) en forma de pols groga.

**IR** (ATR)  $\nu$ : 3062, 2922, 2870, 1660, 1596, 1503, 1450, 1376, 1164, 1108, 941, 887, 827, 764  $\text{cm}^{-1}$ .

**C<sub>372</sub>H<sub>420</sub>N<sub>39</sub>O<sub>30</sub>P<sub>9</sub>S<sub>18</sub>**

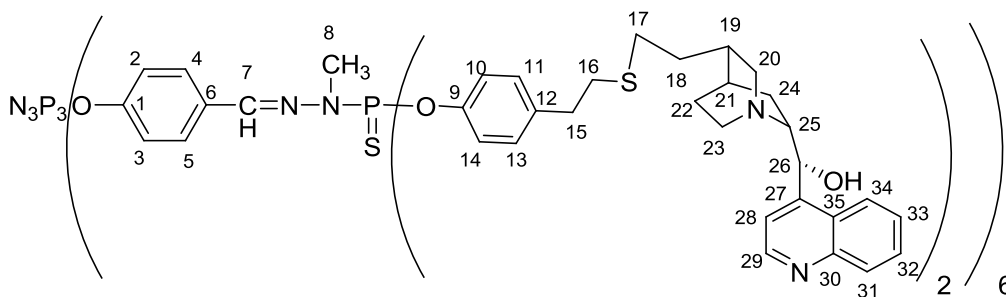
**PM = 6773.5 g/mol**

## Part Experimental

**$^1\text{H}$  RMN ( $d_6$ -DMSO, 250 MHz)  $\delta$  (ppm):** 1.22-1.63 (m, 10H, H-18,19,20,21,22,24), 2.49-2.73 (9H, H-15,16,17,23,25), 3.37 (senyal solapada amb la senyal de l'aigua del dissolvent) (s, 3H, H-8), 5.29, (t,  $J =$  ,1H, H-26), 5.79 (d,  $J =$  4.3 Hz, 1H, CH-OH), 6.97 (d,  $J =$  8.5 Hz, 2H, 10, 14) 7.05 (m, 2H, H-10,14), 7.22 (m, 2H, H-11,13), 7.51-7.71 (m, 7H, H-1,2,3, 28,31,32,33), 7.99 (d,  $J =$  8.5 Hz, 2H, H-4,5) 8.24 (d,  $J =$  8.5 Hz, 1H, H-34) 8.82 (d,  $J =$  4.5 Hz, 1H, H-29)

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $d_6$ -DMSO, 62.9 MHz)  $\delta$  (ppm):** 23.5 (C-24), 25.9 (C-21), 27.0 (C-22), 29.3 (C-18), 32.3 (C-17), 33.2 (C-15), 34.5 (C-19), 34.8 (C-8), 35.0 (C-16), 49.2 (C-23), 49.6 (C-20), 60.8 (C-25), 70.9 (C-26), 115.3 (C-31,32), 118.9 (C-10,14), 120.7 (C-33), 124.2 (C-28), 125.9 (C-4,5), 126.2 (C-34), 128.6 (C-2,3), 129.2 (C-11,13), 129.6 (C-6), 137.7 (C-30,7), 147.8 (d,  $J =$  8.5 Hz, C-9), 149.9 (C-29), 150.9 (C-1)

**$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)  $\delta$  (ppm):** 60.8, 6.5.

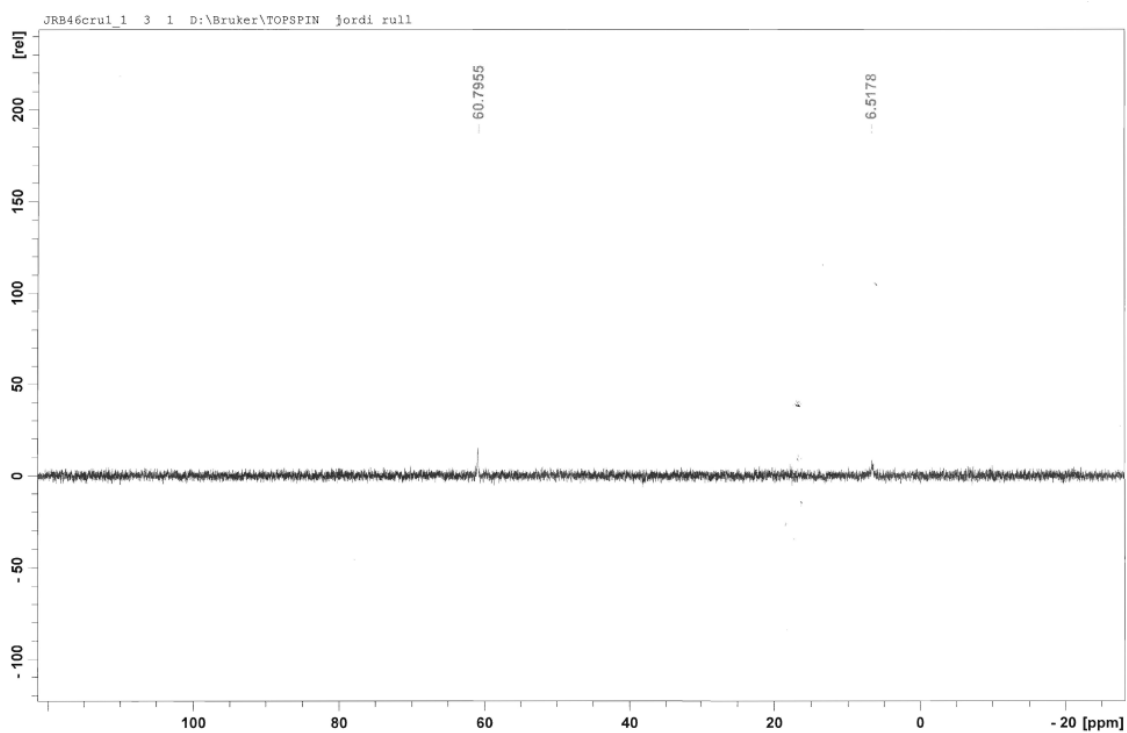
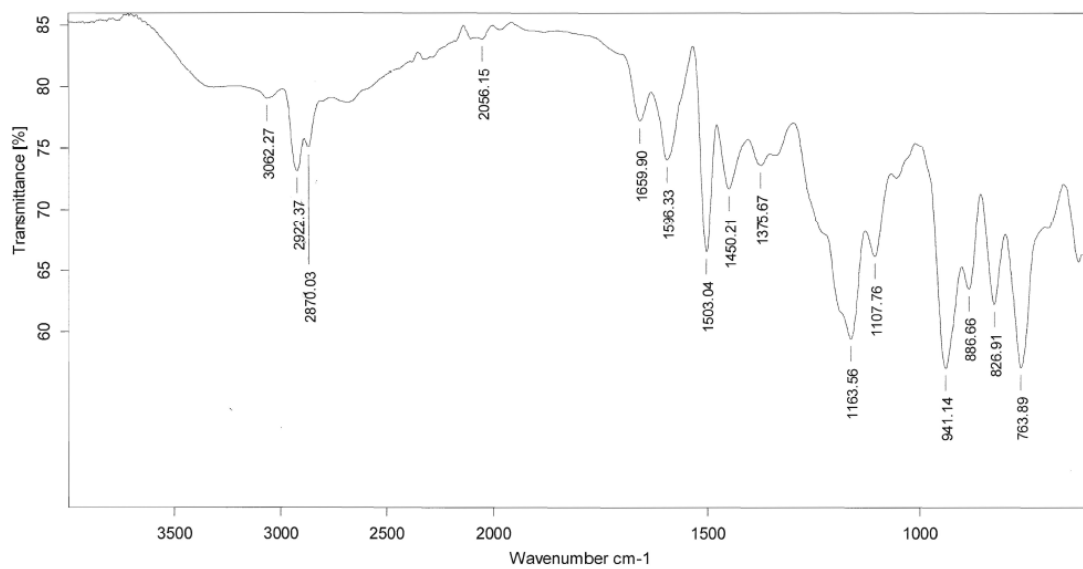


# Part Experimental

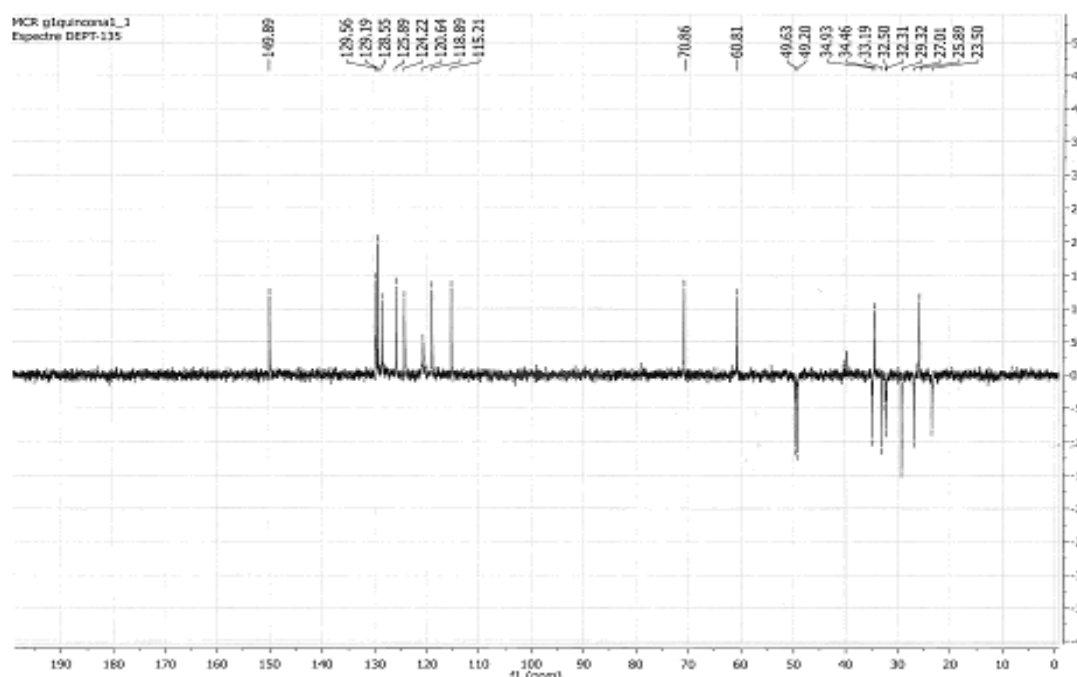
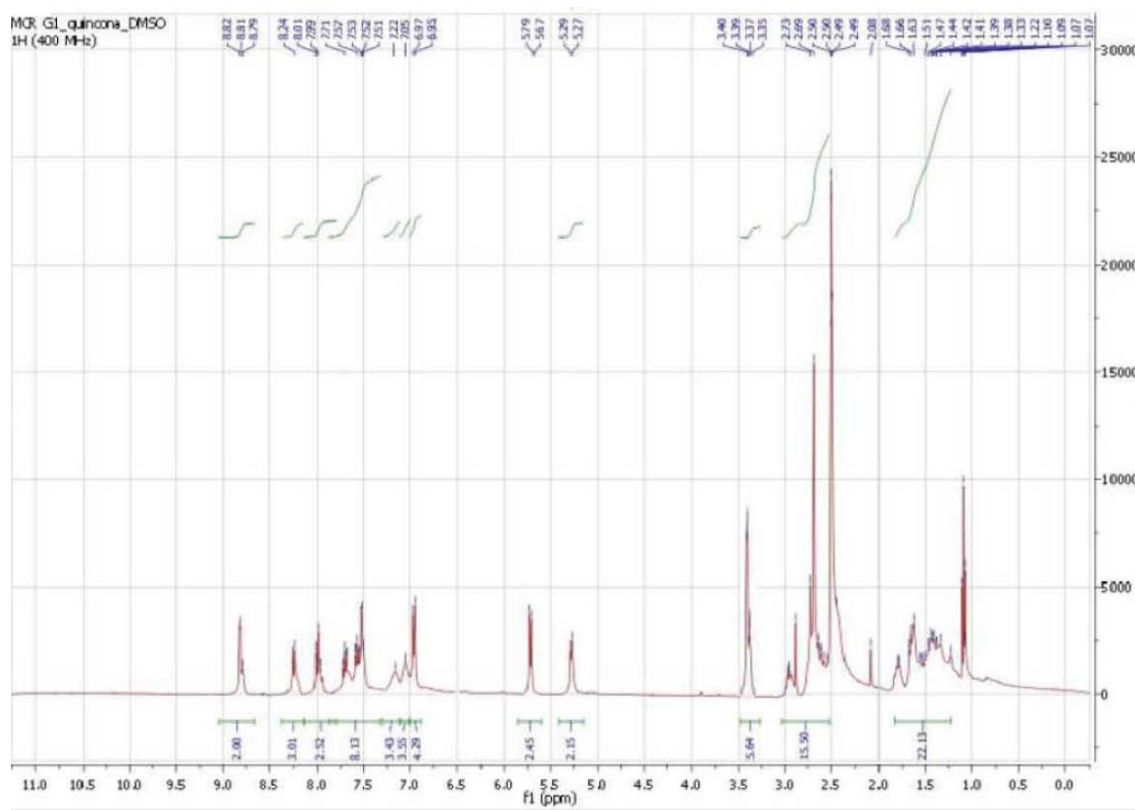


Universitat  
Autònoma  
de Barcelona

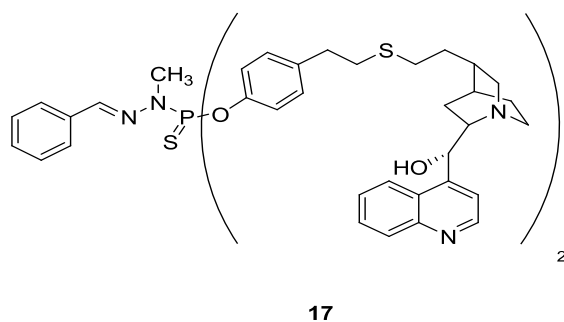
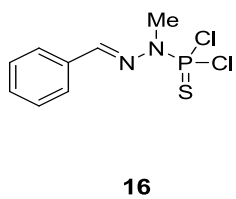
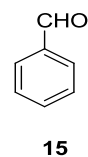
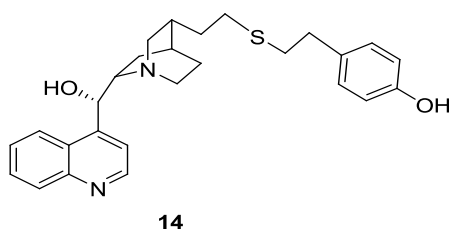
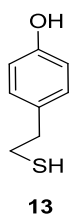
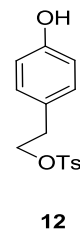
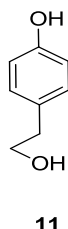
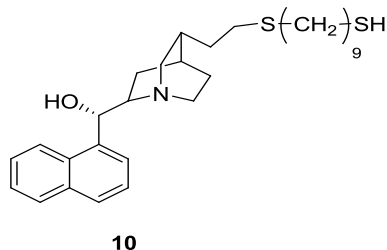
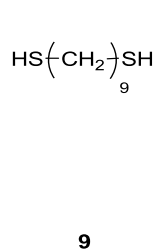
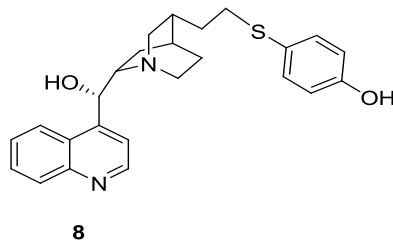
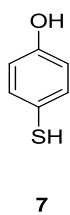
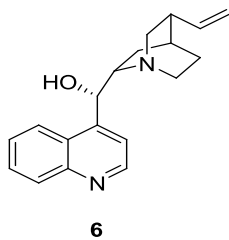
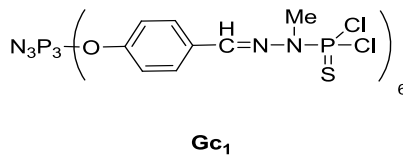
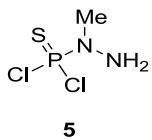
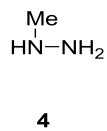
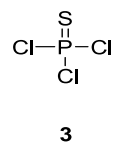
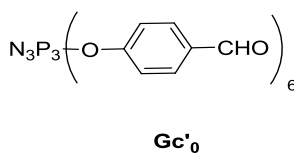
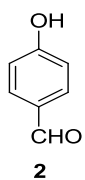
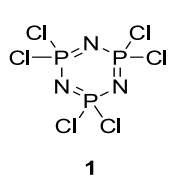
Servei d'Anàlisi Química



# Part Experimental

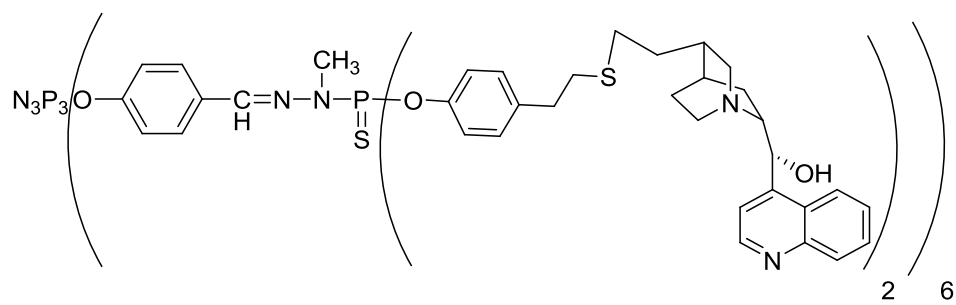


# Part Experimental

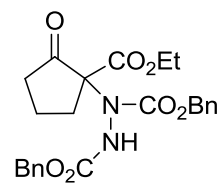
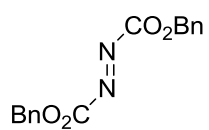
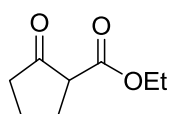




Part Experimental



18



## 5. Conclusions

Després de totes les proves i experiments realitzats i ja comentats a l'apartat de resultats i discussió, podem concloure que:

- 1.- S'ha sintetitzat un dendrímer fosforat de tipus Caminade-Majoral de primera generació a través d'una síntesi divergent ja descrita a la literatura, amb bons rendiments.
- 2.- S'ha preparat un catalitzador derivat de la cinchonina a través del seu grup vinil, per reacció amb un tiol que també es va preparar al grup. Hem observat al llarg d'aquest treball que la reacció radicalària emprada funciona bé amb tiols alifàtics, però no amb aromàtics.
- 3.- Hem aconseguit ancorar el derivat de cinchonina, a través d'una funció fenol que aportava el tiol preparat, a un dendrímer fosforat de primera generació, amb bons rendiments. Les condicions de reacció es van optimitzar sobre una molècula model.
- 4.- Totes les molècules noves preparades en aquest treball que contenen el derivat de cinchonina a la seva estructura han estat assajades com a organocatalitzadors en una reacció de Michael, observant que:
- 5 - Quan la reacció es fa en heterofase, perquè els catalitzadors són insolubles en el medi de reacció ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), els temps de reacció augmenten i els excessos enantiomèrics disminueixen considerablement.
- 6 - Quan la reacció es fa en fase homogènia, emprant una barreja de DMF- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  com a solvent, l'activitat dels catalitzadors millora reduint-se els temps de reacció. Els excessos enantiomèrics són nuls per un efecte del solvent.
- 7 - La recuperació dels organocatalitzadors de forma simple per filtració (reaccions en heterofase) o per precipitació-filtració (reaccions en fase homogènia) ha estat molt satisfactòria, al voltant del 90% (procés sense optimitzar).